Münster.1933.№89 Med Diss.

Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Münster
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Die Ueberempfindlichkeit gegen Herzgifte nach Thyroxin-Vorbehandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
zu Münster (Westf.), vorgelegt von
Josef Schulte, Münster (Westf.)

1931

C. J. Fahle G. m. b. H., Münster (Westf.), Neubrückenstraße Nr. 11

Aus dem Pharmakolog. Institut der Universität Münster
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Die Ueberempfindlichkeit gegen Herzgifte nach Thyroxin-Vorbehandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
zu Münster (Westf.), vorgelegt von
Josef Schulte, Münster (Westf.)

1931

C. J. Fahle G. m. b. H., Münster (Westf.), Neubrückenstraße Nr. 11

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät
der Westf. Wilhelms Universität
Münster i. W.

Dekan: Prof. Dr. Herzog
Referent: Prof. Dr. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Nachstehende Untersuchungen verdanken ihren Ausgang der klinischen Beobachtung des postoperativen Kropftodes. Derselbe tritt in zwei Formen auf, einem acutem Exitus in tabula und der häufigeren subacuten Form. Bei der Letzteren sterben die Patienten gewöhnlich erst nach einigen Stunden oder am folgenden Tage. Während der acute Basedow-Tod sehr dem plötzlichen Tod in der Chloroform-Narcose ähnelt, finden sich bei dem subacuten Basedow-Tod characteristische Herzsymptome: der Puls wird hochbeschleunigt, sodaß nicht mehr jeder Schlag zur Peripherie kommt; über dem Herzen ist oft jenes eigentümliche Sausen zu hören, das Hering als characteristisches Symptom für den Secundenherztod beschrieben hat: es ist „Herzflimmern" eingetreten, das seinerseits zum Tode führt.

Die Ursache für das Auftreten des Herzflimmerns hat man lange Zeit in der bei Hyperthyreoiden bestehenden Uebererregbarkeit der Herznerven gesucht und Fleischmann [1]) erbrachte im Experiment auch den Beweis, daß bei Hyperthyreoiden die Erregbarkeit von Vagus und Depressor gesteigert ist. Daß es bei Thyreotoxikosen zu Tonusveränderungen der regulatorischen Herznerven kommt, hat Kocher [2]) schon frühzeitig mitgeteilt. Ebenso kamen Hamburger, Priest und Howard auf Grund electrocardiographischer Studien zu demselben Schluß. Sie fanden ferner, daß außer diesen Einwirkungen auf die Herznerven noch directe Herzmuskelwirkungen vorliegen müssen, durch die wiederum eine im Electrocardiogramm feststellbare Beeinflussung der Herzaction ausgeübt wird.

Eine solche Herzmuskelwirkung könnte in einer Erhöhung der chemozeptiven Bereitschaft der myogenen Elemente durch das Thyroxin gegeben sein, woraus sich dann erklären ließe, daß die Empfindlichkeitsbreite des Herzens gegenüber toxischen Schädigungen durch Chloroform, Adrenalin, Digitalis usw. verkleinert wird. Bekanntlich hat schon Mikulicz das Secret der Schilddrüse als einen physiologischen Multiplicator bezeichnet, d. h. als einen Stoff, der ganz allgemein Reizungen und Umsetzungen im Körper verstärkt, sei es durch indirecte Wirkungen vom Nervenapparat aus oder durch directe Beeinflussung des Chemismus der Organzelle. Daß durch Thyroxin eine weitgehende Beeinflussung des Zellchemismus erfolgen kann, ist für den Lipoidstoffwechsel im Experiment bereits nachgewiesen.

Munk [4]) konnte zeigen, daß mit Thyroxin vorbehandelte Meerschweinchen Veränderungen der Gesamtlipoide erfahren und daß sich diese Veränderungen besonders auf die doppelbrechenden Lipoide der Nebennierenrinde erstrecken. Laroche [5]) deckte Zusammenhänge zwischen der Thyroxin-Secretion und dem Cholesterinstoffwechsel auf, er fand bei Thyreotoxikosen einen Abfall der Cholesterinämie. Wir wissen, daß gerade den Lipoiden der Cholesteringruppe im Herzmuskel eine erhöhte Bedeutung beigemessen werden muß und es ist wohl denkbar, daß durch Veränderung des Lipoidgehaltes im Herzmuskel seitens des Thyroxins es erst zur Empfindlichkeitssteigerung kommt.

Es war Zweck der Untersuchung, im Experiment festzustellen, ob tatsächlich am Herzen eine Bereitschaftserhöhung gegenüber toxischen Einflüssen nach Thyroxinvorbehandlung nachzuweisen ist, daß also eine directe Beeinflussung des Herzmuskels durch den thyreotoxischen Zustand möglich ist, bezw. ob durch den Letzteren eine erhöhte Disposition zur Flimmerbereitschaft des Herzens bedingt wird. Um eine Beeinflussung seitens des Centralorgans und der Herznerven auszuschalten, mußten die Untersuchungen an überlebenden Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere ausgeführt werden.

Weiterhin interessierte die Frage, gegenüber welchen Pharmaka eine solche durch Thyroxin-Vorbehandlung erzeugte größere Empfindlichkeit des Myocards besteht, mit anderen Worten: nach welchen Stoffen tritt am thyroxinvorbehandeltem Herzen Flimmern ein. Geprüft wurden die beim Narcose- und Anästhesiecollaps eine besondere Rolle spielenden Gifte, nämlich die Anaesthetica Chloralhydrat (an Stelle des Chloroforms), Novocain, Percain; ferner die Herz- und Kreislaufmittel Adrenalin, Strophantin und Digipurat.

Da nach fieberhaften Erkrankungen bei Thyreotoxischen ebenfalls Herzflimmern beobachtet werden konnte und die Möglichkeit gegeben ist, daß Abbaustoffe am thyreotoxisch beeinflußtem Herzen Flimmern hervorrufen können, so wurde als Vertreter dieser Abbaugifte das Freund'sche Frühgift ebenfalls einer Prüfung am thyroxinvorbehandeltem Herzen unterzogen. Unter Frühgift ist das nach Trichloressigsäure-Enteiweißung aus frisch definibriertem Blut dargestellte Filtrat zu verstehen, welches so eingestellt war, daß 1 ccm Filtrat = 1 ccm frisch definibriertem Kaninchenblut entsprachen. Die wirksame Substanz ist von Zipf [15]) als Adenylsäure festgestellt und isoliert worden.

Methodik.

Zu den Untersuchungen wurden die Herzen gesunder und vorbehandelter Meerschweinchen benutzt. Die Versuchsmethodik war für alle Versuche die gleiche.

Die Herzen wurden in der Weise entnommen, daß in Aethernarkose die Carotiden beiderseits durchschnitten und darauf das Herz schnell freigelegt wurde. Nach Auftrennung des Herzbeutels wurde die Aorta von der Pulmonalis isoliert und bis zur Curvatur freipräpariert. Dann wurde eine Herzkanüle, die von warmer (32° C) Locke-Ringer'scher Lösung durchströmt wurde, in ausreichender Entfernung von den Semilunarklappen in die Aorta eingebunden. Unmittelbar nach der Ligierung der Kanüle wurde die Vena cava an ihrer Ansatzstelle durchschnitten, sodaß das Herz schnell blutfrei gespült wurde. Das Herz kam darauf in die Herzkammer eines Langendorff'schen Apparates. Die ganze Entnahme dauerte durchschnittlich 2 ½ Minuten.

Der Langendorff'sche Thermostat war so beheizt, daß in der Herzkammer eine Temperatur von 32° herrschte. Ebenso waren die zu perfundierenden Lösungen mittels einer gläsernen Heizschlange auf 32° C gebracht, da sich diese Temperatur als optimal für Registrierversuche am Meerschweinchenherzen erwiesen hatte, weil durch die niedere Temperatur eine Herabsetzung der Schlagfrequenz und damit ein Uebersichtlichwerden der Kurven erfolgt. Um jederzeit auch geringe Veränderungen der Herzaction in der Langendorff'schen Herzkammer gut von außen beoachten zu können, war diese durch eine blendungsfrei angeordnete Schwachstromlampe beleuchtar.

Die Herzen wurden gespeist mit einer Locke-Ringer'schen Nährlösung folgender Zusammensetzung: NaCl 0,85 %; KCl 0,021 %; $CaCl_2$ 0,021 %; $NaHCO_3$ 0,02 %; Glucose 0,1 %. Das Natriumbicarbonat und die Glucose wurden stets frisch zugefügt. Der Zustrom zum Herzen erfolgte von einem Doppelflaschensystem aus, welches durch einen Dreiweghahn einen Wechsel der zu perfundierenden Lösungen gestattete. Die Lösungen standen während der Versuche unter Sauerstoffdurchperlung. Der Durchströmungsdruck betrug an der Mündung der Herzkanüle 64 cm Wassersäule, die Druckschwankungen waren nie höher wie 0,6 cm Wassersäule.

Zur Registrierung der Herzaction wurde an Stelle der üblichen Hebelübertragung eine pneumatische gewählt. Es zeigte sich, daß durch den Schleudereffect des Hebels das Kurvenbild gestört wird und daß vor allem die Uebergänge in Arythmie und Flimmern undeutlich sind. Eine größere Dämpfungsbelastung des Hebels verbietet sich aber, da hierdurch ein Dehnungsreiz auf das Herz ausgeübt wird. Diese Dehnungsreize können Arythmie und Flimmern auslösen. Deshalb wurde auch bei der pneumatischen Schreibung weniger Wert auf Notierung einer großen Ventrikelhubhöhe gelegt, als vielmehr darauf, daß durch die Anordnung kein Dehnungsreiz auf das Herz bewirkt wird.

Zu dem Zweck war das Herz durch einen mittels einer Serre fine befestigten Faden aus Zelluloidzwirn mit der Gummimembran einer gläsernen Marey'schen Kapsel verbunden, sodaß der Faden eben gespannt war und die Membran keinen Zug auf das

Herz ausübte. Die Herzaction übertrug sich auf diese Weise sehr gut auf die Kapsel, sodaß die mit ihr durch einen englumigen Schlauch verbundene Marey'sche Schreibkapsel die jeweilige Herzaction so aufzeichnete, daß auch die Uebergänge in Kammer- und Vorhofflimmern an den Kurven feststellbar waren. (Es empfiehlt sich, die Geberkapsel bei einem Durchmesser von 35 mm recht flach zu halten und eine kleine Schreibkapsel von 20 mm Durchmesser und etwa 2 mm Höhe zu benutzen. Die Gummimembranen müssen öfters erneuert werden.)

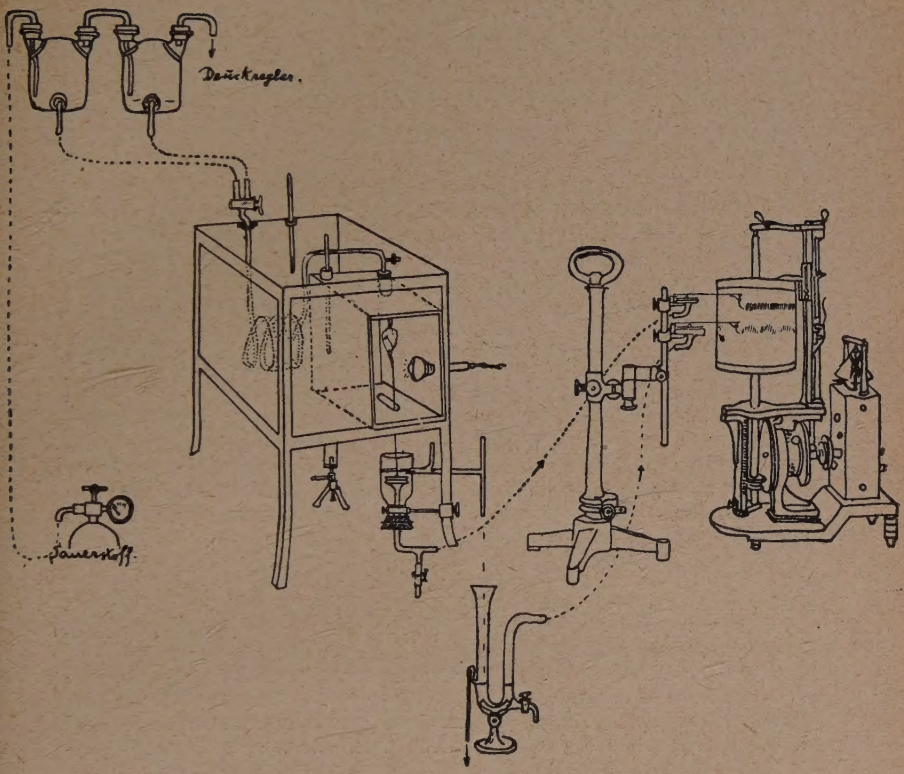
Außer der Herzaction wurde versucht, auch die Durchströmungsveränderungen im Coronarsystem festzustellen. Deshalb war die gläserne Marey-Kapsel in einem zylindrischen Gefäß so angeordnet, daß die Gummimembran 1 cm unter Wasser stand. Die in das Herz einströmende Lösung schließt unter ihrem Druck die Aortenklappe und strömt in die Kranzarterie ein, um aus der Vena cava abzutropfen. Die Tropfen laufen am Zelluloidfaden herunter und verdrängen eine gleich große Wassermenge, welche durch eine seitliche Ablaufröhre mit Luftbläschenfang abströmt und aus 20 cm Höhe in ein U-Rohr eintropft, dessen zweiter Schenkel mit einer Marey'schen Schreibkapsel verbunden ist und somit jeden Tropfeneinfall markiert. War in dem U-Rohr eine Menge von 5 ccm zugetropft, so heberte sich die Flüssigkeit durch einen seitlich angebrachten Soxleth-Heber ab, sodaß nicht nur die Tropfenzahl durch Striche, sondern durch Steigen und Fallen der Tropfenkurve auch die jedesmalige Durchströmung von 5 ccm markiert wurde.

Bei den Versuchen wurde entweder die zu prüfende Lösung durch das Herz perfundiert (Dauervergiftung), oder als einmalige Gabe unmittelbar über dem Ansatz der Herzkanüle mittels Recordspritze injiziert. Die Versuche wurden erst dann begonnen, wenn das Herz wenigstens eine halbe Stunde unter Durchströmung mit Locke-Ringer'scher Lösung gleichmäßig gearbeitet hatte.

Die Beeinflussung der Herzaction machte sich bemerkbar in einer Veränderung der Ventrikelhubhöhe, der Schlagfrequenz und des Coronardurchflusses. Außerdem konnten Arythmie und Exrtasystolie, sowie Kammer- und Vorhofflimmern beobachtet werden. Das Flimmern war gut feststellbar, es war in den meisten Fällen möglich, beide Arten des Flimmerns zu unterscheiden.

Die Vorbehandlung der Meerschweinchen erfolgte bei den Tieren No. 47—60 mit Thyroxin Schering, bei den Tieren No. 61—80 mit einem crystallinem Thyroxin amerikanischer Provenienz, das früher durch die Fa. Merck, Darmstadt dem Institut zugänglich gemacht war. Dabei erwies sich das letztere Präparat an den Tieren wirksamer.

Die Meerschweinchen erhielten zunächst täglich — und wenn eine Gewichtsabnahme erfolgte — jeden zweiten Tag eine Thyroxin-Injection. Es zeigte sich dabei, daß die Tiere anfangs nur wenig empfindlich gegen das Thyroxin sind, ist aber die thyreotoxische



Wirkung einmal erreicht, so nehmen die Tiere sehr schnell ab; sie zeigen weiterhin oftmals Tachycardie und große Lebhaftigkeit. Als „vorbehandelt" wurden stets nur solche Meerschweinchen verwendet, die durch die Behandlung um ⅓ bis ½ ihres ursprünglichen Körpergewichtes reduziert waren.

Bei den Untersuchungen wurde zunächst die Einwirkung der betreffenden Pharmaka auf das normale Herz festgestellt, dann wurden dieselben Stoffe an Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere geprüft.

Im Ganzen wurden 75 Versuche angestellt und in 97 Kurvenblättern registriert. Unter den 75 Versuchen waren drei Versager: in zwei Fällen starben die vorbehandelten Tiere beim Einleiten der Aethernarkose. Sofortiges Freilegen des Herzens zeigte bei einem Tiere noch Kammerflimmern; das Herz des zweiten Tieres stand bereits still. Beide Tiere waren durch die Vorbehandlung im Gewicht besonders stark reduziert. Im dritten Falle kam es bei der Präparation des Herzens zu einer Luftembolie.

Versuchsprotokolle:

I. Versuche mit Chloralhydrat-Adrenalin.

Versuch 1. **Meerschweinchen No. 1.**
(Gewicht 320 g.)

Herz mit Locke-Ringer'scher Lösung durchströmt. Versuchsanordnung wie oben beschrieben, nur wurde in diesem Versuch ausnahmsweise die Hebelregistrierung angewandt. Temperatur des Thermostaten 39° C, der Herzkammer 32° C, der durchfließenden Lösung 32° C. Druck an der Kanülenmündung 64 cm Wassersäule, Druckschwankung unter 0,4 cm Wassersäule. Frequenz des Herzens: 138 Schläge pro Minute, Ventrikelhubhöhe 6 mm, Zeitregistrierung 5 Sec.

Nachdem das Herz unter Locke-Ringer-Lösung eine halbe Stunde gleichmäßig geschlagen hat, wird 0,02 g Chloralhydrat injiziert. 15 Sekunden später tritt für die Dauer von 25 Sekunden Arythmie und Bradycardie auf. Dann folgt Tachysystolie. Die Hubhöhe steigt auf 9 mm. Die Wirkung dauert 5 Minuten 4 Sekunden. Dann verschlechtert sich die Herzaktion. Auf Injektion von 0,00002 g Adrenalin kommt es 20 Sekunden später zu einem kurzem Rückgang der Tachycardie, dann setzt diese aber erneut ein, wobei gleichzeitig die Hubhöhe um 4 mm heraufgesetzt wird. 5 Minuten später wird nach Abklingen der Wirkung erneut 0,00002 g Adrenalin gespritzt. Es tritt Arythmie, dann Extrasystolie auf, die Hubhöhe sinkt unter 1 mm. 2 Minuten 15 Sekunden später tritt Kammerflimmern ein, das nach 6 Minuten 35 Sekunden in Vorhofflimmern übergeht, während dann die Kammer nicht mehr schlägt. 4 Minuten 20 Sekunden später ist völliger Herzstillstand eingetreten.

Es zeigt sich in diesem Orientierungsversuch, daß nach vorheriger Chloralhydrat-Gabe durch Adrenalinzufuhr eine Verschlechterung der Herzaktion eintritt, die über Kammer und Vorhofflimmern zum Stillstand führt. Die Verbesserung der Herzaktion nach Chloralhydrat durch Adrenalin ist vorübergehend.

Versuch 2. **Meerschweinchen No. 2.**
(Gewicht 310 g.)

Versuchsanordnung wie oben beschrieben, ebenso die Durchströmungsverhältnisse. Pneumatische Registrierung. Hubhöhe 4,5 mm, Schlagfrequenz: 162 p. Min.

Nach halbstündiger Durchströmung mit Locke-Ringer-Lösung wird 0,025 g Chloralhydrat injiziert. 18 Sekunden später tritt ein Abfall in der Herzaktion ein, der nach 30 Sekunden zum Stillstand führt. Jetzt wird 0,00004 g Adrenalin injiziert: 25 Sekunden später treten vereinzelte Kontraktionen auf, 58 Sekunden später ist die volle Adrenalinwirkung mit einer Hubhöhe von 8,5 mm erreicht. Nach 2 Minuten 25 Sekunden klingt die Tachycardie ab, es tritt normale Aktion ein. Da vereinzelt Extrasystolen auftreten, wir dnochmals Adrenalin (0,00001 g) gegeben: 10 Sekunden später Verringerung der Hubhöhe von 5 auf 4 mm, Bradycardie und Extrasystolie. Erneute Adrenalingabe erzeugt 30 Sekunden später Kammerflimmern, welches 28 Sekunden anhält, dann erholt sich das Herz wieder zu regelmäßiger Aktion. Die Frequenz ist allerdings herabgesetzt, sie schwankt zwischen 84 und 96. Da die Arythmien sich häufen, wird nochmals 0,00002 Adrenalin injiziert: die typische Adre-

nalinwirkung bleibt aus; das Herz geht in ein 23 Sekunden währendes Flimmern über. Dann erholt es sich für die Dauer von 3 Minuten 25 Sekunden, um darauf in Kammerflimmern überzugehen. Während die Kammern stillstehen, flimmern die Vorhöfe noch etwa 1 Minute weiter.

Der Coronardurchfluß war nach der ersten Adrenalingabe vermehrt. Bei den späteren Adrenalininjektionen zeigte er Unregelmäßigkeiten, eine Vermehrung der Durchströmung konnte nicht mehr festgestellt werden.

Versuch 3. **Tier No. 3.**
(Gewicht 330 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier erhielt fünf Minuten vor Entnahme des Herzens 0,05 g Chloralhydrat injiziert. Bei Beginn des Versuches war die Herzaktion sehr unregelmäßig, ebenso die Durchströmung der Coronaria. Durchschnittliche Ventrikelhubhöhe 4—6 mm. Nach 12 Minuten wurde auf Adrenalindurchströmung 1:500 000 umgeschaltet: nach 4 Minuten 35 Sekunden kam es zur vollen Adrenalinwirkung. (Hubhöhe: 21 mm). Die Coronardurchströmung wird regelmäßig. Nach weiteren 10 Minuten wurde auf Locke-Ringer-Lösung umgeschaltet, die Adrenalinwirkung blieb noch 15 Minuten erhalten, sank dann aber auf das Mittel der Ausgangshubhöhe (5 mm) und die Ausgangsfrequenz zurück. Nach einstündigem Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung traten vorübergehend Perioden von Arythmie und Extrasystolie auf. Nach einer weiteren halben Stunde war die Tätigkeit bei einer Hubhöhe von 5 mm und einer Schlagfrequenz von 60 pro Min. (gegen 108 zu Anfang des Versuches) wieder regelmäßig.

Die Injektion der starken Chloraldosis hatte also noch keine schädigende Folge gehabt, welche bei späterer Arenalingabe Flimmern hervorruft.

Es wurde jetzt Chloralhydrat 0,026 + Adrenalin 0,00002 injiziert: Sofort nach der Injektion kam es zu einem 10 Sekunden währenden Vorhofflimmern, dann setzte die Adrenalinwirkung voll ein. Dabei ist zu Anfang der Wirkung eine etwa fünf Minuten lang währende Beschleunigung der Coronardurchströmung zu sehen, die dann aber in regelmäßiges Durchfließen übergeht. Die Herzaktion wechselt bezügl. Frequenz und Hubhöhe. Nach 7 Minuten kehrt die Aktion wieder zur Ausgangsnorm zurück, wird aber nach weiteren 20 Minuten unregelmäßig, die Hubhöhe sinkt auf 2 mm.

Injektion von 0,00001 Adrenalin verstärkt Frequenz und Hubhöhe (10 mm); die Hubhöhe bleibt allerdings hinter der früher nach Adrenalin erreichten Hubhöhe zurück. Die Aktion wird zeitweise unregelmäßig und zeigt Extrasystolie. Eine Viertelstunde später ist die Herztätigkeit wieder regelmäßig (Hubhöhe 3 mm, Frequenz 90). Auf Injektion von Chloralhydrat 0,025 erfolgt eine Verbesserung im Sinne einer Adrenalinwirkung (Hubhöhe 14 mm, Frequenz: 144). Diese dauert 1 Minute 25 Sekunden an, geht dann in Arythmie und Bradycardie über. Als Adrenalin 0,00001 gegeben wird, verschlechtert sich die Aktion, die Hubhöhe wird von 8 auf 4 mm reduziert. Es tritt dann Extrasystolie auf und unter zunehmender Verschlechterung der Aktion tritt Kammerflimmern ein, dem Vorhofflimmern folgt. Herzstillstand.

Versuch 4. **Tier No. 5.**
(Gewicht 350 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier erhält 10 Minuten vor Entnahme des Herzens 0,1 g Chloralhydrat injiziert. Das Herz ist während

der ersten halbstündigen Arbeit in der Apparatur unter Locke-Ringer-Lösung sehr arythmisch, die Hubhöhe betrug 5,5 mm, die Frequenz 144. Es wird nach der genannten Zeit auf Durchströmung mit Adrenalin 1:200 000 umgeschaltet: nach 7½ Minuten tritt die Adrenalinwirkung ein (Hubhöhe auf 13 mm, Schlagfrequenz auf 168), welche auch nach Umschalten auf Locke-Ringer-Lösung noch 28 Minuten 20 Sekunden bestehen bleibt. Dabei trat einmal für 68 Sekunden Vorhofflimmern auf. 30 Minuten nach Umschaltung auf Locke-Ringer-Lösung ist eine Verschlechterung festzustellen: die Hubhöhe sinkt auf 2 mm, die Frequenz auf 140. Die Coronardurchströmung war beschleunigt bis zum Eintritt des Vorhofflimmerns (von 57 auf 105 Tropfen in der Minute) also 11 Minuten lang, doch bleibt eine größere Durchströmung als zu Beginn des Versuches auch weiter bestehen.

Es werden nun Adrenalindosen von je 0,000004 g injiziert. Nach der ersten Dosis steigt die Hubhöhe auf das Doppelte; die Wirkung hält 5 Minuten 50 Sekunden an, dann tritt Vorhofflimmern ein. Die zweite Injektion vermehrt die Hubhöhe von 0 mm auf 4—6 mm, doch tritt nach 3 Minuten 20 Sekunden Kammerflimmern ein, dem Vorhofflimmern und Stillstand folgt. Die Coronardurchströmung war zunächst nach den Adrenalininjektionen verlangsamt, dann beschleunigt; während des Kammerflimmerns war sie unregelmäßig.

Versuch 5. **Tier No. 6.**
(Gewicht 430 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier erhält 10 Minuten vor der Herzentnahme 0,1 g Chloradhydrat injiziert. Die Hubhöhe betrug 5,5 mm, die Schlagfrequenz 72. Nach Umschalten auf Adrenalin 1:2 Millionen wurde keine arythmische Wirkung oder Flimmern beobachtet, daher wurde auf Adrenalin 1:500 000 umgeschaltet. Nach 7 Minuten 10 Sekunden setzt die Adrenalinwirkung mit einer Erhöhung der Schlagfrequenz auf 108 und der Hubhöhe auf 13 mm ein. Dieser Zustand bleibt 2 Minuten 5 Sekunden bestehen, dann wird die Frequenz unregelmäßig. Arythmische Perioden kommen durchschnittlich alle 30 Sekunden. Zu Beginn der Arythmien besteht bei einzelnen Perioden Vorhofflimmern. Der Coronardurchfluß ist beschleunigt von 36 auf 54 Tropfen pro Min. Dauer dieses arythmischen Zustandes 1 Stunde, 17 Minuten 22 Sekunden. Die arythmischen Perioden kehren auch nach Umschalten auf Ringer-Locke-Lösung etwa alle 10 Minuten wieder. Nach weiterem halbstündigem Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung kehrt dann die Tätigkeit zur Ausgangsnorm zurück (Hubhöhe 5,5 mm, Schlagfrequenz 78, Coronardurchfluß 36 gtt./Min.).

Darauf wird injiziert: Chloralhydrat 0,1 + Adrenalin 0,00002. Nach 15 Sekunden tritt Vorhofflimmern ein, das 50 Sekunden anhält, dann kommt eine volle Adrenalinwirkung auf (Hubhöhe 9 mm, Frequenz 84), die 5 Minuten anhält. Nach einigen Arythmien schlägt das Herz mit einer Hubhöhe von 4—5 mm und einer Frequenz von 80—84 noch 6 Stunden weiter. Abgebrochen.

Versuch 6. **Tier No. 7.**
(Gewicht 340 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wurde nach einstündigem Schlagen unter Locke-Ringer durchströmt mit:

1. Adrenalin 1:1 Million. Eintritt der Wirkung nach 2 Minuten 40 Sekunden. Dauer derselben 13 Minuten; die Hubhöhe steigt von 2,5 mm auf 18 mm; die Schlagfrequenz von 124 auf 164.

2. Adrenalin 1:500 000. Eintritt der Wirkung nach 2 Minuten. Dauer derselben 17 Minuten, Ansteigen der Hubhöhe von 2 mm auf 11, der Schlagfrequenz von 130 auf 180.
3. Adrenalin 1:200 000. Eintritt der Wirkung nach 2 Minuten. Dauer derselben 51 Minuten, die Hubhöhe steigt von 1,5 mm auf 9—10 mm, die Frequenz von 192 auf 234.

Flimmern oder Arythmie wurde in keinem Falle beobachtet.

Versuch 7. **Tier No. 8.**
(Gewicht 630 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wurde je fünf Minuten mit den angegebenen Adrenalinkonzentrationen durchspült. Dazwischen schlug das Herz jedesmal ½ Stunde unter Locke-Ringer-Lösung.

1. Adrenalin 1:1 Million. Eintritt der Wirkung nach 2½ Minuten. Dauer derselben 17 Minuten, die Hubhöhe steigt von 5 mm auf 10 mm, die Schlagfrequenz von 180 auf 288.
2. Adrenalin 1:750 000. Eintritt der Wirkung nach 3 Minuten. Dauer derselben 23 Minuten. Die Hubhöhe steigt von 3 mm auf 10 mm, die Frequenz von 132 auf 244.
3. Adrenalin 1:500 000. Eintritt der Wirkung nach 3 Minuten 20 Sekunden. Dauer derselben 40 Minuten. Hubhöhe steigt von 0,5 mm auf 7 mm, die Frequenz von 0 auf 288.

Vor der letzten Durchströmung kam es zu einer Luftembolie, die sich in Flimmern äußerte. Das Einpassieren des Luftbläschens konnte beobachtet werden, sodaß dieses Flimmern wahrscheinlich auf diese Störung zurückzuführen ist. Nach Einschalten der letzten Adrenalindurchströmung erholte sich das Herz. Bei den übrigen Durchströmungen und bei einem Parallelversuch wurde kein Flimmern beobachtet.

Versuch 8. **Tier No. 9.**
(Gewicht 390 g.)

Versuchsanordnung und Durchströmungsart wie in Vers. 7 Durchströmt wurde mit

1. Adrenalin 1:200 000. Eintritt der Wirkung nach 4 Minuten 40 Sekunden. Dauer derselben 16 Minuten, die Ventrikelhubhöhe wird von 2,5 mm auf 8 mm gesteigert, die Frequenz von 162 auf 240 heraufgesetzt.
2. Adrenalin 1:100 000 ändert das Wirkungsbild nicht, ebenso
3. Adrenalin 1:75 000. Bei dieser Konzentration trat einmal eine vorübergehende, 15 Sekunden währende Arythmie auf.

Die letzte Konzentration wird zur Durchströmung beibehalten. Es kommt nach 1¼stündiger Durchströmung zu vorübergehendem minutenlangem Vorhofflimmern. Abgebrochen.

Versuch 9. **Tier No. 11.**
(Gewicht 320 g.)

Versuchsanordnung wie üblich. Dem Tiere werden fünf Minuten vor der Herzentnahme 0,15 g Chloralhydrat injiziert. Das Herz wird sofort nach Entnahme mit Adrenalin 1:500 000 durchströmt (5 Minuten lang). Nach 1 Minute 40 Sekunden kommt es zur Adrenalinwirkung, welche 11 Minuten anhält. Die Hubhöhe wird dabei von 2 mm auf 8 mm heraufgesetzt, die Frequenz von 192 auf 312 gesteigert. Zeitweise tritt Arythmie ein, während derselben ist die Coronardurchströmung

verlangsamt. Als fünf Minuten lang mit Adrenalin 1:100 000 durchströmt wird, kommt es erst nach 3½ Minuten zur Adrenalinwirkung, welche 20 Minuten anhält. Dabei wird die Hubhöhe von 3,5 mm auf 6,5 mm erhöht, die Schlagfrequenz aber von 240 auf 120 herabgesetzt. Zeitweise besteht Tachysystolie und Arythmie.

Nach einstündigem Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung ist die Aktion wieder gleichmäßig geworden. Jetzt wird 0,005 g Chloralhydrat injiziert. Es kommt zum Stillstand, der 15 Sekunden dauert. Als nun mit Adrenalin 1:500 000 durchströmt wird, steigt die Frequenz auf 222 an, während die Hubhöhe auf 6 mm steigt. Die Coronardurchströmung ist von 42 auf 60 gtt./Min. erhöht. Während der Adrenalindurchströmung treten Arythmien und Extrasystolien auf. 10 Minuten nach Durchströmungsbeginn tritt Vorhofflimmern auf, dasselbe wird durch eine Gabe von 0,000002 Adrenalien nicht behoben, erst als auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet wird, kommt es für ¼ Minute zu einer Aktionsverbesserung, dann tritt wieder Arythmie und Vorhofflimmern ein. Es kommt zu einer verstärkten Coronardurchströmung (von 18 auf 60, bezw. 48 gtt/Din.), dann tritt Kammerflimmern und Herzstillstand ein.

Versuch 10. **Tier No. 12.**
(Gewicht 310 g.)

Uebliche Versuchanordnung. Das Herz wird durchströmt mit 0,5 % Chloralhydratlösung. Die Hubhöhe und Frequenz des Herzens ist vorübergehend herabgesetzt, später steigt die Hubhöhe wieder auf 3,5 mm bei einer Frequenz von 204 an. Es wird injiziert: 0,00001 g Adrenalin. Wirkungseintritt nach 55 Sekunden; Dauer der Wirkung: 3 Minuten. Die Hubhöhe steigt während derselben auf 5,5 mm, die Frequenz ist herabgesetzt auf 180. Der Durchfluß der Coronaria sinkt vorübergehend von 110 auf 60 gtt/Min. Eine weitere Adrenalininjektion nach dem Abklingen der Ersteren beläßt die Ventrikelhubhöhe auf 5,5 mm, senkt aber die Frequenz auf 66. Die Wirkungsdauer dieser Injektion beträgt 2½ Minuten. Eine dritte Injektion der gleichen Dosis Adrenalin setzt bei gleichbleibender Hubhöhe die Frequenz auf 220 herauf. Die Wirkung dauert 4 Minuten 20 Sekunden. Gleichzeitig mit dem Anstieg der Schlagfrequenz treten Arythmie und tachysystolische Perioden auf, nach einer vierten Injektion der gleichen Adrenalinmenge sinkt Hubhöhe und Schlagfrequenz, die Coronardurchströmung wird gesteigert, alsdann tritt Kammerflimmern ein, welches zum Herzstillstand führt.

Versuch 11. **Tier No. 14.**
(Gewicht 340 g.)

Uebliche Versuchanordnung. Das Herz arbeitet eine halbe Stunde gleichmäßig unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Hubhöhe von 2 mm bei einer Frequenz von 216 und einer Coronardurchströmung von 72 gtt/Min. Das Herz wird mit 0,25 % Chloralhydratlösung durchströmt und erhält, als Stillstand eingetreten ist, Adrenalin 1:800 000, worauf nach 10 Sekunden die Hubhöhe auf 5 mm und die Frequenz von 0 auf 288 steigt, während die Coronardurckströmung von 38 gtt/Min. auf 48, später auf 120 gtt/Min. heraufgesetzt wird. Diese Wirkung hält 4 Minuten 40 Sekunden an. Es wird nun abermals mit Chloralhydrat 0,25 % durchströmt, worauf nach kurzer Zeit Vorhofflimmern eintritt. Eine Injektion von Adrenalin 1:500 000 setzt die Hubhöhe wieder auf 5 mm herauf, die Frequenz kommt dabei auf 244. Nach 4½ Minuten tritt

Kammer- und Vorhofflimmern auf, das auch bei Durchströmung mit Locke-Ringer-Lösung anhält und zum Stillstand führt. Der Coronardurchfluß war zunächst nach der Injektion für 1 Minute 20 Sekunden verlangsamt (von 78 auf 66), dann wurde er beschleunigt, aber unregelmäßig. Die Adrenalininjektion war auch in Bezug auf die Coronardurchströmung nicht von verbessernder Wirkung.

Versuch 12. **Tier No. 15.**
(Gewicht 290 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wurde mit 0,6 % Chloralhydratlösung 10 Minuten lang durchströmt (75 ccm). Die Hubhöhe betrug zunächst 6 mm, steigt dann vorübergehend auf 8 mm, um dann abzusinken. Gleichzeitig geht die Frequenz zurück. Die Coronardurchströmung steigt von 66 auf 138 gtt/Min., wird dann unregelmäßig. Es wird nun mit Adrenalin 1:500 000 durchspült. Nach 2 Min. steigt die Hubhöhe auf 14 mm, fällt aber nach 2 Minuten wieder auf 6 mm zurück. Die Frequenz ist erhöht, nach dem Einfluß der Adrenalinlösung fällt die Durchströmungsgeschwindigkeit der Coronaria von 66 auf 60, steigt dann aber auf 104 gtt/Min. Nach weiteren 6 Minuten kommt es zur Arythmie, der Vorhofflimmern folgt. Dieses wird durch Durchströmung mit Locke-Ringer-Lösung beseitigt. 12 Minuten später tritt unter Locke-Ringer-Durchströmung nochmals Vorhofflimmern ein, welches nach 6 Minuten 20 Sekunden wieder in reguläre Aktion mit einer Hubhöhe von 3 mm und einer Coronardurchströmung von 90 gtt/Min. übergeht. Nach 15 Minuten wird abermals mit Chloralhydrat 0,1 % durchströmt. Es kommt auch diesmal wieder zu einer vorübergehenden Erhöhung der Hubhöhe und Frequenz, die dann allerdings stark abnimmt. Die Coronardurchströmung ist auf 36 gtt/Min. herabgesetzt. Als nun 0,000025 g Adrenalin gegeben werden, geht das Herz nach 2 Minuten aus der Adrenalinwirkung in Vorhofflimmern über, welches nach weiteren 4½ Minuten zum Kammerflimmern wird und zum Stillstand führt. Der Coronardurchfluß betrug in der Adrenalinwirkung 84 gtt/Min., dann wurde er unregelmäßig. Keine Besserung durch Adrenalin.

Versuch 13. **Tier No. 16.**
(Gewicht 330 g.)

Uebliche Versuchanordnung. Das Herz wurde mit Chloralhydratlösung 0,125 % durchströmt. Als Arythmie eintrat und die Frequenz und Hubhöhe bis zur Hälfte der ursprünglichen Größe gesunken war, wurde umgeschaltet auf Adrenalindurchströmung der nachfolgenden Konzentrationen:

Adrenalin	1:1 Million	verbessert nicht
„	1:750 000	„ „
„	1:500 000	„ „
„	1:100 000	„ „

Zwischen den einzelnen Konzentrationen wurde jedesmal erneut mit Chloralhydratlösung durchströmt. Das Herz kam beim Durchströmen mit Adrenalin 1:100 000 nach 20 Minuten zum Stillstand, nachdem vorher Kammerflimmern eingetreten war. Die Coronardurchströmung war unregelmäßig, im allgemeinen war sie nach den Adrenalinzufuhren zunächst verlangsamt, dann aber beschleunigt.

Versuch 14. **Tier No. 14.**
(Gewicht 280 g.)

Das Herz wird mit Chloralhydrat 0,5 % 20 Minuten lang durchströmt. Als das Herz mit seiner Hubhöhe auf 1,5 mm bei einer Frequenz von 168 und einer Coronardurchströmung von 24 gtt/Min. angelangt ist, wird 0,00004 g Adrenalin injiziert. Nach 40 Sekunden kommt es zur Adrenalinwirkung (Hubhöhe auf 3,5 mm bei gleichbleibender Frequenz). 5 Minuten später sinkt die Frequenz bei erhaltender Hubhöhe auf 78 ab, während der Coronardurchfluß unverändert (24) bleibt. Als jetzt Adrenalin 0,00002 + Chloralhydrat 0,01 injiziert werden, tritt sofort Vorhofflimmern ein. Dabei wird die Coronardurchströmung von 24 auf 48 gtt/Min. beschleunigt. Nach 4 Minuten kommt es vorübergehend zu einer Aktion mit einer Hubhöhe von 2 mm, doch erscheinen gleich Arythmien, die in Kammer- und Vorhofflimmern übergehen, in denen das Herz zum Stillstand kommt.

II. Versuche mit Chloralhydrat-Adrenalin an thyroxinvorbehandelten Tieren.

Versuch 15. **Tier No. 51 vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 360 auf 220 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz arbeitete eine halbe Stunde gleichmäßig unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Hubhöhe von 2 mm und einer Frequenz von 162, der Coronardurchfluß beträgt 66 gtt/Min. Das Herz wird mit Adrenalin 1:750 000 durchströmt. Nach 2 Minuten setzt die Wirkung ein, die Hubhöhe steigt auf 4 mm, die Frequenz auf 240. Da nach 1½ Minuten bereits Arythmien auftreten, wird auf Locke-Ringer-Lösung umgeschaltet. Die Coronardurchströmung steigt unter der Adrenalinwirkung von 66 auf 90 gtt/Min. an; während der Arythmien ist sie aber auf 156 gtt/Min. erhöht. Nach dem Umschalten auf Locke-Ringer-Lösung bleibt sie noch 8 Minuten auf 3 mm stehen, sinkt dann aber auf 1,5 mm ab. Eine erneute Durchströmung mit Adrenalin 1:500 000 bewirkt eine schwache Adrenalinverbesserung, die aber nach 4 Minuten in Arythmie und Vorhofflimmern übergeht. Trotzdem auf Locke-Ringer-Lösung umgestellt wird, bleibt dieser Zustand bestehen, gelegentlich kommt es zu einzelnen arythmischen Aktionen mit Hubhöhen von 3 mm, denen aber stets wieder Vorhofflimmern folgt. Die Coronardurchströmung ist dabei unregelmäßig. Als nun zur Verbesserung mit Adrenalin 1:1 Million durchströmt wird, kommt es nach 2 Minuten zum Kammerflimmern, dagegen zu keiner Adrenalinkurve. Das Kammerflimmern wird von einzelnen arythmischen Kontraktionen unterbrochen, doch kommt es zum Stillstand. Die Coronardurchströmung war unregelmäßig, während des Kammerflimmerns verlangsamt.

Der Versuch zeigt, daß schon Adrenalinkonzentrationen, die am normalen Meerschweinchenherzen keine pathologische Wirkung zeitigen, am Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere bereits Flimmern, zum mindesten aber Arythmie hervorbringen können.

Versuch 16. **Tier No. 52 vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 520 auf 290 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Bei Adrenalindurchströmung von 1:500 000 kommt es zu einer Adrenalinwirkung, die sich in Erhöhung

der Hubhöhe auf das Doppelte und einer Frequenzsteigerung zeigt. Nach 2 Minuten treten aber Arythmien und Vorhofflimmern (15 Sekunden Dauer) ein. Nachdem das Herz 15 Minuten unter Locke-Ringer-Lösung geschlagen hat, wird mit Adrenalin 1:100 000 durchströmt. Es kommt zu einer Aktionsverbesserung, bei der indeß die Hubhöhe der ersten Durchströmung nicht erreicht wird. 2 Minuten später tritt Vorhofflimmern ein, das von tachysystolischen Perioden unterbrochen wird. Die Coronardurchströmung ist unregelmäßig. Die Flimmerperioden nehmen zu, es wird jetzt 0,2 ccm Ergotamintartrat (= 0,0001 g.) injiziert, dadurch kommt das Herz einige Sekunden in Kammerflimmern, dann tritt Stillstand ein. Es besteht Verdacht auf Embolie, denn es kam in der Herzkanüle bereits zu einer milchigen Ausfällung. Diese flockige, amorphe Fällung bestand aus Ergotaminbase, welche durch das Natr. bicarb. der Locke-Ringer-Lösung abgeschieden wurde.

Versuch 17. **Tier Nr. 57 vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 560 auf 400 g).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wird mit Chloralhydrat 0,2 % durchströmt. Nach 20 Minuten geht das Herz in Vorhofflimmern über, daher wird auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet. Darauf nimmt das Herz wieder die normale Action auf, ändert aber zeitweise die Ventrikelhubhöhe. Erneute Chloralhydratdurchströmung läßt die Action schwächer werden, nach 18 Minuten tritt wieder Vorhofflimmern ein. Die Coronardurchströmung ist im Versuch fast gleichmäßig geblieben. Unter Locke-Ringer-Lösung erholt sich das Herz wieder.

Nach einstündigem Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung wird für die Dauer von 10 Minuten erneut mit Chloralhydratlösung durchströmt. Dann wird auf Locke-Ringer-Lösung umgeschaltet. Trotzdem bleibt die durch die Chloralhydratdurchströmung bedingte Verschlechterung der Action weiter bestehen. Als Adrenalin 1:2 Millionen und 1:1 Million gegeben wird, kommt keine typische Adrenalinwirkung zustande. Auch „Anspritzen" des Herzens mit Ergotamintartrat vermag keine Besserung zu erzielen: das Herz kommt ins Flimmern, dem bald Stillstand folgt. Die Coronardurchströmung war während des ganzen Versuches unregelmäßig.

Versuch 18. **Tier Nr. 59, vorbehandelt**
(Gewicht von 580 auf 345 g reduziert).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wird mit Chloralhydrat 0,05 % durchströmt. Als die Action nach 8 Minuten schlecht wird, wird 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert. Es resultiert eine Verbesserung für die Dauer einer Minute, während der die Ventrikelhubhöhe um 50 % steigt. Dann tritt Arythmie auf; die Coronardurchströmung ist sehr unregelmäßig. 8 Minuten später wird erneut 0,1 ccm Adrenalin 1:1 Million gespritzt: es kommt zu einer minimalen Verbesserung für 7 Minuten, dann treten Arythmien auf. Die Coronardurchströmung ist unregelmäßig.

Als in der Action sich nichts weiter ändert, wird erneut mit Chloralhydrat 0,1 % durchströmt. Dabei tritt keine wesentliche Beeinflussung der Tätigkeit ein, die Arythmien bestehen weiter fort. Drei nacheinander erfolgende Injectionen von je 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million sind ohne Einwirkung. Erst als Adrenalin 1: 750 000 (0,3 ccm) injiziert wird, tritt für die Dauer einer Minute eine schwache Adrenalinwirkung auf, die nach 3 Min. 20 Sec. in Vorhofflimmern übergeht, dem

nach weiteren 2 Minuten Kammerflimmern folgt. „Anspritzen“ mit Ergotamintartrat, sowie Durchströmung mit Locke-Ringer-Lösung vermögen das Flimmern nicht zu beeinflussen, welches alsbald zum Stillstand führt.

Versuch 19. **Tier Nr. 53, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 610 auf 340 g).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wird mit Chloralhydratlösung 0,1 % durchströmt: es kommt zu einer langsam einsetzenden Senkung der Hubhöhe, sodaß unter dem Eindruck der fortschreitenden Actionsverschlechterung nach 5½ Minuten 0:2 ccm Adrenalin 1:2 Million injiziert wird. Außer einer unwesentlichen Heraufsetzung der Hubhöhe um $^1/_{10}$ ist keine Veränderung zu bemerken; die Durchströmung der Coronaria beträgt nach wie vor 36 gtt/min. Als 0,4 ccm Adrenalin 1:2 Millionen injiziert werden, kommt es zu Arythmien, sonst bleibt die Action in Bezug auf Hubhöhe und Coronardurchströmung unverändert. Als jetzt bei bestehender Arythmie 0,2 ccm Adrenalin 1: 500 000 injiziert wird, kommt es zu einer sofortigen Adrenalinwirkung: die Hubhöhe wird um 1 mm erhöht, die Coronardurchströmung wird von 36 auf 42 gtt/min. beschleunigt. 1½ Minuten später tritt Extrasystolie ein, die in Vorhofflimmern übergeht. Erneute Gabe von 0,2 ccm Adrenalin 1: 500 000 bedingt eine Verbesserung der Hubhöhe für 2½ Minuten, die Frequenz ist auf 72 Contracturen von Bigeminus-Character gesteigert; nach weiteren 3 Minuten tritt wiederum Vorhofflimmern ein. Eine starke Injection von 0,9 ccm Adrenalin 1: 100 000 führt das Herz für die Dauer einer halben Minute auf seine alte Action zurück, dann tritt Kammer- und Vorhofflimmern ein, denen Stillstand folgt.

Versuch 20. **Tier Nr. 54, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 520 auf 210 g).

In der üblichen Versuchsanordnung arbeitet das Herz unter Locke-Ringerdurchströmung mit einer Hubhöhe von 3 mm bei einer Frequenz von 216 und einer Coronardurchströmung von 150 gtt/min. Nach Umschaltung auf Chloralhydratlösung 0,1 % kommt es sofort zu Arythmien, die Coronardurchströmung sinkt dabei auf 90 gtt/min. ab. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million bewirken nach 25 Sec. für die Dauer von 1 Min. 45 Sec. eine Heraufsetzung der Hubhöhe auf 5 mm, sowie eine Verlangsamung der Coronardurchströmung von 90 auf 72 gtt/min., welche dann aber nach weiteren 50 Sec. auf 104 gtt/min. wieder ansteigt. 1 Min. 25 Sec. später tritt Arythmie auf, die Hubhöhe sinkt auf 1 mm ab. Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchspülung bringt Erholung: nach 15 Minuten beträgt die Hubhöhe 2 mm bei einer Frequenz von 240 und einer Coronardurchströmung von 144 gtt/min.

Nach halbstündigem Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung wird erneut mit Chloralhydrat 0,1 % durchströmt. Nach fünf Minuten langer Durchströmung tritt Flimmern ein, der Coronardurchfluß sinkt von 144 auf 84 gtt/min., steigt dann um einige Tropfen mehr an, um alsdann auf 54 und später auf 36 gtt/min. abzufallen. Trotz Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchströmung und Gabe von 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million kommt es zu keiner Verbesserung. Erst Injection von 0,3 ccm Adrenalin 1: 500 000 erzeugt nach 15 Sec. eine Wirkung: die Hubhöhe steigt von der Abscisse auf 3 mm an, die Frequenz kommt auf 200, die Coronardurchströmung auf 84 gtt/min. Nach 1 Min. 40 Sec. tritt Arythmie und Extrasystolie auf, denen ein Abfall der Hubhöhe auf 1 mm folgt. Erneute Gabe der gleichen Dosis Adrenalin macht für die Dauer einer

Minute eine Verbesserung der Hubhöhe, doch kommt es dann wieder zur Extrasystolie, der nach 2 Minuten Kammerflimmern und Herzstillstand folgt.

Versuch 21. **Tier Nr. 55, gravid, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 540 auf 270 g).

Das Herz schlägt in der üblichen Versuchsanordnung unter Locke-Ringer-Durchströmung mit einer Schlagfrequenz von 144 und einer Hubhöhe von 2,5 mm bei einer Coronardurchströmung von 72 gtt/min. Nach Einschalten der Chloralhydratlösung 0,1 % tritt 8 Minuten später Arythmie und Extrasystolie auf, denen ein kurz dauerndes Vorhofflimmern folgt. Es wird 0,3 ccm Adrenalin 1:2 Millionen injiziert: sofortiger Eintritt der Wirkung: die Hubhöhe steigt um 1 mm, die Frequenz kommt auf 162, die Coronardurchfließung wird aber von 120 gtt. während des Flimmerns auf 80 gtt./min. verlangsamt. Nach 3 Min. kommt es wieder zur Arythmie, es wird erneut 0,2 ccm Adrenalin 1:2 Millionen injiziert. Für 1½ Minuten kommt es zu einer Verbesserung der Frequenz, die Arythmie selbst bleibt aber bestehen. Es wird auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet und das Herz eine Stunde unter dieser Durchströmung schlagen gelassen. Nach dieser Zeit hat sich das Herz erholt, es arbeitet bei einer Hubhöhe von 3 mm mit einer Frequenz von 90 bei einem Coronardurchfluß von 72 gtt/min.

Es wird abermals mit Chloralhydrat 0,15 % für fünf Minuten durchströmt. Bei gleichbleibender Hubhöhe und Frequenz tritt schnell Arythmie auf, die Coronardurchströmung ändert sich nicht. Nach Injection von 0,3 ccm Adrenalin 1:100 000 steigt nach 10 Sec. die Hubhöhe auf 4 mm, die Frequenz auf 102, während die Coronardurchströmung von 72 auf 42 gtt/min. herabsinkt. Nach 1 Min. 35 Sec. tritt Extrasystolie ein; 3 Minuten später schlägt das Herz wieder regelmäßig. (Hubhöhe 3 mm, Frequenz 96, Coronardurchströmung 78 gtt/min.). Injection von 0,4 ccm Adrenalin 1:100 000 bringt eine sofort einsetzende Verbesserung der Hubhöhe auf 4 mm bei einer Frequenz von 126, die Coronardurchströmung bleibt unverändert. Nach 1 Min. 20 Sec. kommt es zur Arythmie, die in Extrasytolie übergeht, aber durch 15 Minuten langes Durchspülen mit Locke-Ringer-Lösung beseitigt werden konnte. (Hubhöhe 3,5 mm, Frequenz 78, Coronardurchfluß 66 gtt). Als wiederum mit Chloralhydrat 0,15 % durchströmt wird, treten Arythmien auf, eine Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:100 000 verbessert nicht, das Herz geht in Kammerflimmern über und kommt zum Stillstand.

Versuch 22. **Tier Nr. 47, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 490 g auf 270 g).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wird 20 Minuten lang mit Chloralhydrat durchströmt, nach dieser Zeit treten Arythmien auf. Zur Beeinflussung derselben wird 0,2 ccm Adrenalin injiziert, sofort tritt Verbesserung ein (Hubhöhe von 2,5 mm auf 4 mm, Frequenz von 120 auf 156, Coronardurchströmung unverändert auf 78 gtt/min.). Nach 2½ Minuten sinkt die Hubhöhe auf 1,5 mm bei einer Frequenz 108 und einem Coronardurchfluß von 60 gtt/min. Dann können Contractionen vom Typus trigeminus beobachtet werden. Abermalige Gabe von 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million bringt erneut eine Adrenalinwirkung zustande (Hubhöhe 4 mm, Frequenz 168, Coronardurchfluß 47 gtt/min, steigend auf 72 gtt/min), welche 2 Min. 40 Sec. dauert, dann aber in Vorhofflimmern übergeht. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:100 000 ver-

bessert abermals, doch tritt nach 5 Min. 20 Sec. Kammerflimmern und Vorhofflimmern ein, von dem sich das Herz nicht mehr erholt. Stillstand.

Versuch 23. **Tier Nr. 63, vorbehandelt**
(von 400 g auf 180 g reduziert).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier ist sehr schwach, da es stark unter der Thyroxinbehandlung reduziert wurde. Es besteht eine erhebliche Tachycardie. Nach ¾ stündigem Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung zeigt es folgende Action: Hubhöhe 3 mm, Schlagfrequenz 280, Coronardurchfluß 120 gtt/min. Nach Durchströmung mit Chloralhydrat 0,25 % sinkt die Action nach 5 Minuten auf eine Hubhöhe von 2 mm bei einer Frequenz von 240 und einem Coronardurchfluß von 84 gtt/min. Es wird 0,1 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert. Darauf entsteht eine Tachysystolie, aber eine eigentliche Adrenalinwirkung bleibt aus, im Gegenteil sinkt die Hubhöhe auf 1 mm bei einer Frequenz von 192 und einer Coronardurchströmung von 132 gtt/min. ab. Die Action geht dann in Vorhofflimmern über. 1½ Minuten später wird nochmals 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million gegeben, danach wird die Hubhöhe für einige Secunden von der Abscisse auf 0,5 mm gesteigert bei einer Frequenz von 84 und einem Coronardurchfluß von 120 gtt/min. Es kommt sehr bald zu neuem Flimmern, welches diesmal mehr als Kammerflimmern anzusprechen ist. Durchströmung mit Locke-Ringer-Lösung ist ohne Einfluß, desgleichen eine Gabe von 0,7 ccm Adrenalin 1:1 Million. Stillstand nach Kammer- und Vorhofflimmern. Die Cornardurchströmung wurde nach der letzten Adrenalininjection von 120 auf 8 gtt/min. herabgesetzt. Herzmassage beeinflußte das Flimmern ebenfalls nicht, beschleunigte nur während der Dauer der Massage die Durchströmung der Coronaria.

Versuch 24. **Tier Nr. 60, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 490 g auf 230 g).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz zeigt Tachysystolie. Sofort nach Durchströmung mit Chloralhydrat 0,2 % geht es in Vorhofflimmern über, das zeitweise für etwa 20 Secunden durch einzelne Schlaggruppen unterbrochen wird, als wieder mit Locke-Ringer-Lösung durchströmt wurde. Injection von 0,3 ccm Adrenalin 1:1 Million zeigte überhaupt keine Wirkung. Erst nach 4 Minuten kam es aus dem Vorhofflimmern zu den oben beschriebenen Gruppen von Einzelcontractionen, aus der sich dann eine reguläre Schlagfolge entwickelte (Hubhöhe 3 mm, Frequenz 146). Als jetzt 0,4 ccm Adrenalin 1:1 Million gegeben wurde, tritt für 1 Min. 40 Sec. eine Adrenalinwirkung ein. (Hubhöhe 4 mm, Frequenz 220). Nach dieser Zeit entsteht Arythmie und Extrasystolie, die in Vorhof- und Kammerflimmern übergeht. Weitere Injectionen von Adrenalien und von Rubidiumchlorid bleiben ohne Einfluß, das Herz kommt zum Stillstand. Die Coronardurchströmung war im ganzen Versuch unregelmäßig.

Versuch 25. **Tier Nr. 56, vorbehandelt,**
von 420 auf 230 g reduziert.

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier bekommt vor der Entnahme des Herzens 0,5 ccm Ergotamintartrat (= 0,00025 g). Das Herz wird 10 Minuten später entnommen und mit Chloralhydrat 0,2 % durchspült. Die Herzaction geht schnell in Vorhofflimmern über. Es werden 0,2 ccm

und 30 Sec. später 0,3 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert. Beide Injectionen sind ohne Wirkung. Es wird auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet. 2 Minuten später kommt das Herz zunächst mit 3 Einzelcontractionen von 3 mm Hubhöhe und einer systolischen Pause wieder zur Action und erholt sich im Verlauf von 35 Minuten auf eine reguläre Schlagfolge von 108 bei einer Hubhöhe von 2,5 mm und einem Coronardurchfluß von 120 gtt/Min. Als jetzt 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert werden, kommt es zur sofortigen Wirkung (Hubhöhe 4,5 mm, Frequenz 78 Contractionen vom Trigeminustyp, Coronardurchfluß 60 gtt/Min.), aus der sich nach 1 Minute 40 Secunden Extrasystolien entwickeln. Das Herz hält sich in dieser Action 15 Minuten lang, dann fällt die Hubhöhe auf 1 mm bei einer Frequenz von 188 und einem Coronardurchfluß von 78 gtt/Min. Nach Injection von 0,3 ccm Adrenalin 1:1 Million kommt es zur Erhöhung der Schlagfrequenz und einer Steigerung der Hubhöhe um ½ mm für die Dauer von 3½ Minuten, dann tritt regelmäßige Tätigkeit ein.

Nach halbstündigem gleichmäßigem Schlagen wird wiederum mit Chloralhydrat 0,2 % durchströmt. Das Herz geht nach 4 Minuten in Vorhofflimmern über, das durch Adrenalininjectionen (0,2 und 0,3 ccm 1:1 Million) unbeeinflußt bleibt. Nach Umschaltung auf Locke-Ringer-Lösung erholt sich das Herz und schlägt mit einer abgeschwächten Action bei einer Hubhöhe von 1,5 mm, einer Frequenz von 78 und einem Coronardurchfluß von 72 gtt/Min. weiter. Nach einer Stunde treten plötzlich Arythmie und Extrasystolie auf, verschiedene Gaben von Adrenalin 1:1 Million bleiben ohne Wirkung, erst als 0,2 ccm Adrenalin 1:100 000 injiziert wird, kommt es nach 15 Secunden zu einer Erhöhung der Hubhöhe auf 5 mm bei einer Frequenz von 210; die Coronardurchströmung ist auf 48 gtt/Min. herabgesetzt. 45 Secunden später kommt es plötzlich zur Arythmie, die von einem Actionsabfall begleitet wird. Erneute Gabe von 0,5 ccm Adrenalin 1:100 000 verbessert nach 10 Secunden, die Wirkung hält an, geht aber nach 4 Minuten in Kammerflimmern und Herzstillstand über.

Versuch 26. **Tier No. 62, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 380 auf 210 g.)

Das Herz schlägt in üblicher Versuchsanordnung unter Locke-Ringer-Durchströmung mit einer Hubhöhe von 4 mm bei einer Frequenz von 330 und einem Coronardurchfluß von 96 gtt/Min. Unter Durchströmung mit Chloralhydrat 0,25 % kommt es nach 4½ Minuten zu einer Verschlechterung der Action (Hubhöhe 3 mm, Frequenz 258, Coronardurchfluß auf 210 gtt/Min. gesteigert). Es wird 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million gegeben. Nach 30 Secunden tritt Vorhofflimmern ein, die Coronardurchströmung steigt auf 244 gtt/Min. Das Flimmern dauert an, trotzdem auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet wurde. Zwei weitere Injectionen von je 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million sind ohne Einfluß. Erst als zum dritten Mal 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert wird, kommt es nach 45 Secunden zur Actionsverbesserung, die Hubhöhe steigt auf 6 mm bei einer Frequenz von 180 und einem Coronardurchfluß von 300 gtt/Min. 3½ Minuten später ist die Hubhöhe auf 4 mm und die Frequenz auf 162 abgesunken, die Coronardurchströmung beträgt jetzt 120 gtt/Min. Als 0,2 ccm Adrenalin 1:100 000 gegeben werden, steigt die Hubhöhe sofort auf 9 mm bei einer Frequenz von 240, während die Coronardurchfließung unverändert auf 120 gtt/Min. bleibt. Das Herz kommt dann ins Flimmern. Stillstand.

Versuch 27. **Tier No. 61, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 440 auf 260g.)

In bekannter Versuchsanordnung schlägt das Herz unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Hubhöhe von 2 mm und einer Frequenz von 180 und einer Coronardurchströmung von 66 gtt/Min. 6½ Minuten nach Umschaltung auf Chloralhydratdurchströmung 0,125 % tritt Abnahme der Hubhöhe auf 1 mm ein, die Frequenz steigt auf 186, die Coronardurchströmung auf 90, später auf 180 gtt/Min. Eine Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million steigert die Hubhöhe sofort auf 4 mm und die Frequenz auf 270, die Coronardurchfließung bleibt unverändert auf 180 gtt/Min. 30 Secunden später tritt Arythmie auf, welche nach 3 Minuten in Vorhofflimmern übergeht, wobei der Coronardurchfluß während des Flimmerns auf 222 gtt/Min. gesteigert ist. Als nach 5 Minuten 0,4 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert werden, kommt es zu keiner Adrenalinwirkung, es tritt vielmehr Kammerflimmern ein, das zum Stillstand führt. Von der letzten Adrenalininjection an war die Coronardurchströmung unregelmäßig.

III. Versuche mit Novocain.

Versuch 28. **Tier No. 30.**
(290 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wird mit Locke-Ringer-Lösung und Adrenalin 1:1 Million durchströmt. Hubhöhe 2,5 mm, Frequenz 204, Coronardurchfluß 72. Injection von 0,006 g Novocain in 3 ccm Locke-Ringer-Lösung führt zum Vorhofflimmern, die Coronardurchströmung steigt dabei erst auf 108 gtt/Min. an, um dann auf 54 gtt/Min. abzufallen. Zu dem Vorhofflimmern tritt Kammerflimmern. Der Durchfluß der Coronaria wird unregelmäßig. Zwei Injectionen von je 0,5 ccm Adrenalin 1:500 000 sind ohne Einfluß: das Herz kommt zum Stillstand.

Versuch 29. **Tier No. 28.**
(270 g.)

Unter Locke-Ringer-Lösung schlägt das Herz in der üblichen Versuchsanordnung mit einer Hubhöhe von 1,5 mm und einer Frequenz von 216 bei einem Coronardurchfluß von 84 gtt/Min. Als mit 0,08 % Novocain durchströmt wird, geht die Herzaction in der Hubhöhe auf 1 mm und in der Frequenz auf 180 herab, die Coronardurchströmung sinkt auf 54 gtt/Min. Injection von 0,4 ccm Adrenalin 1:500 000 bleibt ohne verbessernde Wirkung, eine zweite Injection gleicher Größe bewirkt nach 35 Secunden Vorhofflimmern. Dabei wird der Coronardurchfluß nicht verändert. Umschaltung auf Locke-Ringer-Lösung beeinflußt das Flimmern nicht, dagegen wird die Coronaria vermehrt durchströmt (84 gtt/Min.). Abermalige Injection von 0,5 ccm Adrenalin 1:500 000 verbessert nicht, nach 2 Minuten 10 Secunden setzt Kammerflimmern ein, die Coronardurchfließung wird auf 48 gtt/Min. herabgesetzt. Eine weitere gleiche Adrenalingabe beeinflußt weder das Kammerflimmern noch den Coronardurchfluß, das Herz kommt zum Stillstand.

Versuch 30. **Tier No. 29.**
(350 g.)

Das Herz schlägt in üblicher Anordnung unter Locke-Ringer-Durchströmung mit einer Frequenz von 240 und einer Hubhöhe von 2 mm.

Der Coronardurchfluß beträgt 108 gtt/Min. Nach Umschalten auf Novocaindurchströmung (0,08 %) sinkt nach 4 Minuten die Hubhöhe auf 1 mm und die Frequenz auf 156, die Coronardurchströmung vermindert sich auf 102 gtt/Min. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:500 000 bringt eine Verbesserung der Action für die Dauer von 6 Minuten, dann kommt es zur Arythmie, die in Vorhofflimmern übergeht.

Es wird auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet, gleichzeitig 0,5 ccm Adrenalin 1:500 000 gegeben und da dieses wirkungslos bleibt, eine Minute später nochmals 0,3 ccm Adrenalin 1:500 000 injiziert. Nach 6 Secunden ist wieder Vorhofflimmern vorhanden, das auch durch weitere Injectionen nicht beeinflußt werden kann, lediglich die Coronardurchströmung sinkt weiter auf 78 gtt/Min. herab. 4 Minuten später kommt es spontan zu reinem Kammerflimmern und als in diesem Stadium 0,5 ccm Adrenalin 1:500 000 gegeben wird, kommt es zu einer vorübergehenden schwachen Action, aus der heraus es zum Stillstand kommt.

IV. Versuche mit Novocain am vorbehandelten Tier.

Versuch 31. **Tier No. 64, vorbehandelt.**
(Von 410 auf 260 g reduziert.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier ist sehr schwach. Beim Schlagen unter Locke-Ringer-Lösung zeigt das Herz zeitweise arythmische Perioden von etwa 5 Secunden Dauer. Nach einstündigem Schlagen kommt es aber zu einer regulären Action mit einer Hubhöhe von 2,5 mm und einer Frequenz von 150 bei einem Coronardurchfluß von 102 gtt/Min. Es wird mit Novocainchlorhydrat 0,01 % durchströmt. Die Hubhöhe sinkt gleich nach Einfließen des Novocains ab, während die Frequenz noch unverändert bleibt, die Coronardurchströmung dagegen von 102 auf 90 gtt/Min. herabgesetzt wird. Nach einer Durchströmung von 2 Minuten 20 Secunden kommt es für eine halbe Minute zum Vorhofflimmern, dabei steigt die Coronardurchströmung auf 120 gtt/Min. an. Einige Secunden später kommt es zu Kammerflimmern, das auch durch Injectionen von Adrenalin 1:1 Million und Umschalten auf Locke-Ringer-Lösung nicht aufgehoben werden kann, sondern zum Stillstand führt. Nach Eintritt des Flimmerns wird die Coronaria von 72 gtt/Min. durchlaufen.

Versuch 32. **Tier No. 68, vorbehandelt.**
(Von 500 auf 280 g reduziert.)

In üblicher Versuchsanordnung schlägt das Herz unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Frequenz von 198, einer Hubhöhe von 2,5 mm und einem Coronardurchfluß von 102 gtt/Min.

Injection von 0,0002 Novocain macht ein 15 Secunden währendes Vorhofflimmern, dann steigt die Hubhöhe wieder auf 2 mm, die Frequenz bleibt auf 75, die Coronardurchströmung auf 68 gtt/Min. 3 Minuten später wird 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert: nach 10 Secunden ist die Hubhöhe 7 mm, die Frequenz 192, die Coronardurchströmung indeß 48 gtt/Min., um später wieder auf 72 gtt/Min. anzusteigen. Als dann das Herz mit gleicher Frequenz und auf 2 mm Hubhöhe gleichmäßig weiterarbeitet, wird 0,004 Novocain injiziert: nach 15 Secunden tritt Stillstand ein, der 20 Secunden lang anhält, um dann in Vorhof-

flimmern überzugehen. 1¼ Minute später kommt es aus diesem Flimmern heraus zu einer arythmischen Action (Hubhöhe 1,5 mm, Frequenz 72, Coronardurchfluß 54 gtt/Min.). Die Coronardurchströmung während des Herzstillstandes betrug 84 gtt/Min.

10 Minuten später kommt das Herz abermals in ein Vorhofflimmern. Es wird 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert. Nach 20 Secunden steigt die Hubhöhe auf 4 mm, die Frequenz auf 192, die Coronardurchströmung dagegen sinkt auf 30 gtt/Min. ab. Während des vollen Adrenalineffectes wird 0,006 Novocain gegeben. 10 Secunden später kommt es zum Herzstillstand, der 25 Secunden dauert, dann in Vorhofflimmern übergeht, welches durch 3 Injectionen von je 0,4 ccm Adrenalin 1:1 Million nicht beeinflußt wird. Die Coronardurchströmung verhält sich unregelmäßig.

Nachdem auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet wurde, kommt es zu einer Erholung des Herzens. Diese setzt nur langsam ein. Nachdem es 1½ Stunde unter Locke-Ringer-Lösung geschlagen, zeigt das Herz eine constant bleibende Action bei einer Hubhöhe von 2 mm, einer Frequenz von 150 und einem Coronardurchfluß von 48 gtt/Min.

Injection von 0,4 ccm Adrenalin 1:1 Million bewirkt nach 20 Secunden eine Hubhöhe von 5 mm und eine Frequenz von 180; die Coronardurchfließung steigt auf 54 gtt/Min. an. Als jetzt 0,0008 Novocain injiziert werden, tritt sofort Herzstillstand ein, der 55 Secunden lang bestehen bleibt und dann in Vorhofflimmern übergeht. Während des Herzstillstandes steigt die Coronardurchströmung von 54 auf 90 gtt/Min. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million beeinflußt das Flimmern nicht, die Coronardurchfließung wird aber stark herabgesetzt (auf 30 gtt/Min.). Zwei weitere Injectionen von Adrenalin bleiben ohne Erfolg auf das Vorhofflimmern, erst Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:100 000 verbessert nach 15 Secunden die Hubhöhe auf 5,5 mm bei einer Frequenz von 180. Der Coronardurchfluß ist unregelmäßig. Die Action wird zeitweise arythmisch, dann aber gleichmäßig, die Coronardurchströmung bleibt auch mit 48 gtt/Min. regelmäßig.

0,02 Novocain bewirken sofort nach der Injection einen Herzstillstand, der 3 Minuten 15 Secunden dauert und nach 2 Injectionen von je 0,2 ccm Adrenalin 1:100 000 behoben wird und in eine Action von 3 mm Hubhöhe bei einer Frequenz von 102 und einem Coronardurchfluß von 30 gtt/Min. übergeht. Nach den beiden Adrenalininjectionen nahm die Coronardurchströmung jedesmal vorübergehend ab.

Diese Herzaction geht nach 10 Minuten spontan in Kammer- und Vorhofflimmern über. Erneute Adrenalininjectionen vermögen diesen Zustand nicht zu beeinflussen, es kommt sehr schnell zum endgültigen Herzstillstand.

Versuch 33. **Tier No. 66, vorbehandelt.**
(Von 280 auf 210 g reduziert.)

Das Tier ist sehr schwach. Das Herz wird mit Locke-Ringer-Lösung durchströmt und arbeitet mit einer Hubhöhe von 2 mm, bei einer Frequenz von 126 und einem Coronardurchfluß von 54 gtt/Min. Unter Durchströmung mit Novocain 0,005 % verringert sich nach 6 Minuten die Hubhöhe auf 1 mm, während Frequenz und Coronardurchfluß unverändert bleiben. 5 Minuten später tritt Vorhofflimmern ein. Als jetzt 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert werden, geht das Vorhofflimmern in Kammerflimmern über, der Coronardurchfluß steigt auf 66 gtt/Min., um dann wieder auf 54 gtt/Min. zu sinken. 1 Minute später tritt Herzstillstand ein, das Herz kann nicht wieder in Action versetzt werden.

Versuch 34. **Tier No. 67, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 400 auf 260 g.)

Das Herz schlägt in der üblichen Anordnung unter Locke-Ringer-Durchströmung mit einer Hubhöhe von 8 mm und einer Frequenz von 156 bei einem Coronardurchfluß von 42 gtt/Min. Nach halbstündigem regulärem Schlagen wird mit Novocain 0,15 % für 3 Minuten durchströmt und dann wieder auf Locke-Ringer umgeschaltet. Sofort nach Einfluß des Novocains kommt es zu einer Herabsetzung der Frequenz auf 72 und der Hubhöhe auf 2,5 mm, die Coronardurchströmung sinkt auf 35 gtt/Min. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:500 000 setzt nach 30 Secunden die Hubhöhe auf 4,5 mm herauf, läßt aber die Schlagfolge von 72 bestehen und verändert auch die Coronardurchfließung nicht wesentlich.

Auf der Höhe der Adrenalinwirkung wird jetzt für 50 Secunden erneut mit Novocain 0,15 % durchspült, dann wieder auf Locke-Ringer umgeschaltet. Zunächst tritt Arythmie auf, dann kommt es nach je 4 Contractionen zu einer Extrasystolie mit folgender compensatorischer Pause. Die Hubhöhe beträgt dabei 3 mm, der Coronardurchfluß 36 gtt/Min. Während dieses Zustandes wird 0,3 ccm Adrenalin 1:500 000 injiziert: nach 35 Secunden tritt reguläre Schlagfolge ein: Hubhöhe 3 mm, Frequenz 72, Coronardurchfließung 30 gtt/Min. Diese Action besteht aber nur 42 Secunden, dann kommt es zur Arythmie und später zur Extrasystolie, dazwischen für 10 Secunden Dauer zum Vorhofflimmern. Die Coronardurchströmung ändert sich dabei nicht. Nach 5½ Minuten kommt es aus diesen Arythmien zum Vorhof- und Kammerflimmern, Adrenalin bleibt ohne Einfluß. Stillstand.

Versuch 35. **Tier No. 65, vorbehandelt.**
(Von 390 auf 215 g reduziert.)

Uebliche Versuchsanordnung. Herz zeigt unter Locke-Ringer-Durchströmung folgende Action: Hubhöhe 3,5 mm, Frequenz 168, Coronardurchfluß 150 gtt/Min. Es wird mit Novocain 0,05 % durchströmt. Bei gleichbleibender Frequenz sinkt die Hubhöhe auf 2 mm, die Coronardurchströmung auf 126 gtt/Min. Nach 4 Minuten 15 Secunden kommt es zur Arythmie, 15 Secunden später zum Vorhofflimmern. Die Coronardurchströmung beträgt noch 102 gtt/Min. In diesem Flimmerzustand wird 0,2 ccm Adrenalin 1:1 Million gegeben. Sofort tritt zum Vorhofflimmern auch noch Kammerflimmern, die zunächst auf 126 gtt beschleunigte Coronardurchfließung geht auf 120 gtt zurück, um dann auf 132 gtt/Min. anzusteigen. Es wird sofort auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet, zwei Minuten später dann 0,3 ccm Adrenalin 1 Million gegeben. Das Flimmern bleibt unbeeinflußt, nach 3 Minuten beginnt dann eine arythmische Action des Herzens mit einer Hubhöhe von 1 mm, einer Frequenz von 24 und einem Coronardurchfluß von 60 gtt/Min. Diese Action wechselt nach 1 Minute 15 Secunden wieder in eine Vorhofflimmerperiode über. Es wird 0,5 ccm Adrenalin 1:1 Million gegeben: 10 Secunden später kommt es bei einer Hubhöhe von 5 mm zu einer Frequenz von 42 Contractionen von trigeminem Typ; die Coronardurchfließung ist von 66 auf 36 gtt/Min. verlangsamt. Unter Locke-Ringer-Durchströmung erholt sich im Verlauf von 1 Stunde das Herz: es kommt zur regelmäßigen Tätigkeit: Hubhöhe 2 mm, Frequenz 132, Coronardurchfluß 54 gtt/Min.

Es wird nun 0,0004 Novocainchlorhydrat injiziert. Nach 25 Secunden sinkt die Hubhöhe des Ventrikels ab, dann tritt Flimmern ein.

Adrenalininjectionen von je 0,2 ccm der Lösung 1:1 Million beeinflussen das Flimmern nicht, lediglich die Coronardurchströmung wird von 54 auf 42 gtt/Min. herabgesetzt. Die Durchströmung sinkt weiter auf 36 gtt/Min. ab. Nach 4 Minuten kommt es dann zu einer Verbesserung der Action: die Hubhöhe beträgt jetzt wieder 2 mm bei einer Frequenz von 132 und einem Coronardurchfluß von 54 gtt/Min. Als diese Action 30 Minuten unverändert beibehalten wird, wird 0,0008 Novocain gegeben. Nach 20 Secunden tritt Vorhofflimmern ein, gleichzeitig geht die Coronardurchströmung von 54 auf 48 gtt/Min. zurück. Als Adrenalin (0,5 ccm 1:1 Million) gegeben wird, verlangsamt sich der Coronardurchfluß auf 30 und weiter auf 24 gtt/Min. Gleichzeitig besteht Kammerflimmern, das zum Stillstand führt.

Versuch 36. **Tier No. 70, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 300 auf 190 g.)

Das Herz schlägt in üblicher Anordnung unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Hubhöhe von 3 mm, einer Frequenz von 282 und einer Coronardurchströmung von 192 gtt/Min. Als mit 0,3 % Novocain durchströmt wird, kommt es nach 2 Minuten 35 Secunden zu Vorhofflimmern, dem Kammerflimmern folgt. Die Coronardurchströmung sinkt dabei auf 114, dann auf 102 und endlich auf 84 gtt/Min. ab. Es wird auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet und gleichzeitig 0,2 Adrenalin 1:100 000 gegeben. 19 Secunden später steigt die Hubhöhe von der Abscisse auf 3 mm an, die Frequenz beträgt 72, die Coronardurchfließung 72 gtt/Min. Nach 63 Secunden tritt das Flimmern aber erneut ein, die Coronardurchströmung verlangsamt sich auf 36 gtt/Min. Adrenalingaben sind ohne Einfluß, 2 Minuten später kommt das Herz aus Kammer- und Vorhofflimmern zum Stillstand.

Versuch 37. **Tier No. 78, vorbehandelt.**
(Von 320 auf 170 g reduziert.)

In üblicher Versuchsanordnung arbeitet das Herz mit einer Hubhöhe von 4,5 mm und einer Frequenz von 168. Der Coronardurchfluß beträgt 150 gtt/Min. 3 Minuten 20 Secunden nach Durchströmung mit Novocain 0,015 % tritt Vorhofflimmern ein, 1 Minute später kommt es plötzlich zum Herzstillstand, der nach 1 Minute 40 Secunden von einer arythmisch veränderten schwachen Action abgelöst wird. Die Coronardurchströmung betrug während des Stillstandes 120 gtt/Min. Injection von 0,3 ccm Adrenalin 1:500 000 ist ohne Einfluß auf die Herzaction, lediglich die Coronardurchströmung wird auf 108 gtt/Min. herabgesetzt. Nach 2 Minuten wird dieselbe Adrenalindosis gegeben: jetzt tritt eine Erhöhung der Frequenz auf 90 bei einer Hubhöhe von 5 mm ein, während die Coronardurchfließung weiter auf 90 gtt/Min. absinkt. Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchströmung und weitere Adrenalingaben vermögen indeß nicht, das Herz auf seiner Action zu halten, die Schlagfrequenz und die Hubhöhe sinken schnell zur Abscisse herab, das Herz geht in Kammerflimmern über und kommt zum Stillstand.

Versuch 38. **Tier No. 57 a, vorbehandelt.**
(reduziert von 360 auf 210 g.)

Das Herz arbeitet in üblicher Anordnung mit einer Hubhöhe von 9 mm und einer Frequenz von 168 per Minute bei einem Coronardurchfluß von 84 gtt/Min. 2 Stunden gleichmäßig. Als durchströmt wird mit

0,15 % Novocain sinkt sofort beim Einlaufen der Lösung die Hubhöhe auf 2,5 mm ab, die Frequenz und der Coronardurchfluß bleiben dabei zunächst unverändert. Als 0,3 ccm Adrenalin der Lösung 1:500 000 injiziert wird, kommt es für die Dauer von 27 Secunden zum Flimmern, dann steigt die Hubhöhe von der Abscisse auf 11,5 mm an, die Frequenz beträgt dabei 96 und steigt weiter auf 180. Die Coronardurchströmung betrug unter dem Flimmern 150 gtt/Min., sie sinkt dann auf 90 gtt/Min. ab. In dieser gleichmäßig bleibenden Action wird nun 0,004 Novocain + 0,000002 Adrenalin gegeben. Nach 10 Secunden tritt Herzstillstand ein. Dieser dauert 50 Secunden lang an, dann kommt es zu einer Action: die Hubhöhe steigt auf 8 mm, später auf 15 mm, die Frequenz erhöht sich auf 72, weiter auf 84, später auf 180. Die Coronardurchströmung stieg während der Stillstandes auf 120 gitt/Min. an, sinkt dann aber auf 72 gtt/Min. ab. 10 Secunden nach Erreichung dieser letzten Actionsphase sinkt die Tätigkeit plötzlich ab, es kommt zum Kammerflimmern, dem Vorhofflimmern folgt. Die Coronardurchströmung fällt auf 60 gtt/Min. ab, nach 15 Minuten ist Herzstillstand eingetreten.

Versuch 39. **Tier No. 73, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 520 auf 390 g.)

In üblicher Anordnung wird das Herz ½ Stunde lang mit Adrenalin 1:2 Millionen durchströmt. Die Hubhöhe beträgt 9,5 mm, die Schlagfrequenz 240 per Minute, der Coronardurchfluß 108 gtt/Min. Nach Injection von 0,004 g Novocain sinkt die Coronardurchströmung vorübergehend auf 90 gtt/Min., um dann wieder auf 108 gtt/Min. anzusteigen. Die Hubhöhe steigt für 10 Secunden auf 12,5 mm herauf, sinkt dann aber auf 8,5 mm ab. Nach 1 Minute tritt eine vorübergehende Arythmie ein, dann arbeitet das Herz gleichmäßig weiter.

Als 0,006 g Novocain gegeben werden, kommt es nach 25 Secunden abermals zu einer Erhöhung der Hubhöhe auf 11 mm, die jedoch nach 7 Secunden auf 8 mm abfällt. Die Schlagfrequenz bleibt unverändert, die Coronardurchströmung sinkt vorübergehend auf 84 gtt/Min., steigt dann zur alten Höhe wieder an.

Injection von 0,01 g Novocain bewirkt nach 5 Secunden zunächst ein 4 Secunden lang währendes Ansteigen der Hubhöhe auf 11 mm, erzeugt dann eine arythmische Periode für 25 Secunden Dauer, nach der es abermals zu einer Erhöhung der Hubhöhe auf 10 mm kommt. Die Frequenz bleibt unverändert, die Coronardurchströmung sinkt wiederum vorübergehend herab. Als 0,0 2g Novocain gegeben werden, kommt es zu einem nur 2 Secunden währendem Anstieg der Hubhöhe auf 13 mm, dann sinkt die Hubhöhe auf 6 mm ab, steigt aber allmählich wieder auf 8 mm an. Die Frequenz ist unverändert, plötzlich treten arythmische Perioden auf, die von Flimmern gefolgt sind. Die Coronardurckströmung sinkt weiter ab. Arythmische Perioden und Flimmern wechseln ab, bis das Herz spontan zum Stillstand kommt.

V. Versuche mit Percain.

Versuch 40. **Tier No. 36.**
(400 g.)

In üblicher Weise wird mit Locke-Ringer-Lösung durchströmt. Das Herz schlägt 1 Stunde gleichmäßig mit einer Hubhöhe von 1,5 mm und einer Frequenz von 226; der Coronardurchfluß beträgt 120 gtt/Min.

Injection von 0,000005 g Percain erzeugt nach 12 Secunden Vorhofflimmern, das in Kammerflimmern übergeht. Es wird 0,4 ccm Adrenalin

injiziert (1:500 000), ein Einfluß auf das Flimmern ist nicht zu beobachten. Injection von 0,02 D'gipurat bewirkt für die Dauer von 2½ Minuten eine Action: die Hubhöhe steigt von der Abscisse auf 1,5 mm, die Frequenz beträgt 54, die Coronardurchströmung, welche bisher völlig unregelmäßig war, kommt für die Dauer einer halben Minute auf eine gleichmäßige Action von 160 gtt/Min. Dann tritt plötzlich wieder Flimmern ein, in dem das Herz zum Stillstand kommt.

Versuch 41. **Tier No. 35.**
(380 g.)

Der Versuch verläuft wie der vorstehende Versuch 40. Die Herzschädigung wurde hier schon mit 0,000002 g Percain erzielt. Es kommt nach der Injection dieser Dosis zu kurzdauerndem Flimmern und Stillstand. Die Coronardurchströmung bleibt von der Percaingabe ab unregelmäßig. Adrenalin 1:100 000 und Digipurat (0,02) vermögen keinen Einfluß auszuüben.

VI. Versuche mit Percain am vorbehandelten Tier.

Versuch 42. **Tier No. 74, vorbehandelt.**
(Von 570 g auf 320 g reduziert.)

Nach halbstündigem Schlagen unter Adrenalindurchströmung 1:2 Millionen in üblicher Anordnung zeigt das Herz eine gleichmäßige Action von einer Frequenz von 180 per Minute bei einer Hubhöhe von 3,5 mm und einem Coronardurchfluß von 66 gtt/Min.

Injection von 0,0000002 g Percain erzeugt nach 20 Secunden eine Arythmie, dabei sinkt die Frequenz auf 69 und die Hubhöhe auf 2 mm ab. Die Arythmie bekommt abwechselnd trigeminen und bigeminen Character. Die Coronardurchströmung ist mit 66 gtt/Min. unbeeinflußt. Nach 4 Minuten wird 0,001 g Digipurat gegeben. Es tritt keine Aenderung in der Action ein, lediglich die Coronardurchströmung wird vorübergehend auf 42 gtt/Min. herabgesetzt. Als 5 Minuten später 0,003 g Digipurat gegeben werden, kommt es nach 34 Secunden zu einem Aufstieg der Hubhöhe auf 4 mm, während die Frequenz mit 60 arythmischen Contractionen annähernd gewahrt bleibt. Der Coronardurchfluß beträgt 48 gtt/Min. Die Arythmien wechseln sich mit einzelnen Perioden von Vorhofflimmern ab, diese Perioden dauern 2 bezw. 5 Secunden lang an.

Als 0,0000004 g Percain gegeben wird, nehmen die compensatorischen Pausen zu, die Hubhöhe verringert sich auf 2 mm, die Coronardurchströmung steigt auf 60 gtt/Min. an. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:500 000 erhöht sofort die Hubhöhe auf 4 mm und die Frequenz auf 226, während die Coronardurchströmung auf 48 gtt/Min. absinkt. Diese Adrenalinwirkung dauert nur 54 Secunden, dann tritt wieder Arythmie ein, die spontan in Kammerflimmern übergeht. Das Flimmern überträgt sich auch auf die Vorhöfe. Nach 7 Minuten kommt das Herz zum endgültigen Stillstand. Digipurat 0,002 g vermochte nur für Secunden die Action zu verbessern.

Versuch 43. **Tier No. 76, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 400 auf 280 g.)

In üblicher Versuchsanordnung zeigt das Herz nach halbstündigem Schlagen unter Adrenalindurchströmung 1:2 Millionen eine Hubhöhe von 5 mm bei einer Frequenz von 260 und einem Coronardurchfluß von 84 gtt/Min.

Injection von 0,0000002 Percain senkt nach 40 Secunden die Hubhöhe auf 4 mm, die Frequenz auf 242, während der Coronardurchfluß unverändert bleibt. Nach einem Schlagen von 30 Minuten Dauer wird 0,0000003 g Percain gegeben: die Hubhöhe wird sofort auf 3 mm herabgesetzt bei einer Frequenz von 204; die Coronardurchströmung steigt dagegen auf 102 gtt/Min. an. Es treten Arythmie und Extrasystolie ein. Diese herabgesetzte arythmische Action bleibt bestehen. Abermals eine halbe Stunde später wird 0,0000005 g Percain gegeben. Sofort nach der Injection kommt es zu einem Vorhofflimmern und teilweisem Kammerflimmern, das 12 Secunden lang dauert. Dann wird die Action wieder aufgenommen, die Frequenz beträgt jetzt nur noch 128, die Hubhöhe 2,5 mm, die Coronardurchfließung 84 gtt/Min. Es treten Arythmien und Extrasystolie auf, die nach Umschalten auf Locke-Ringer-Durchströmung nach 5 Minuten in Einzelcontractionen übergehen. Das Herz arbeitet dabei mit einer Hubhöhe von 3 mm und einer Frequenz von 48 Doppelcontractionen, die Coronardurchströmung beträgt jetzt 60 gtt/Min. Nach 3 Minuten 25 Secunden kommt es spontan zum Flimmern. Adrenalin und Digipurat vermögen dieses nicht zu beheben. Die Coronardurchströmung sinkt auf 48 gtt/Min. ab. Herzstillstand.

In weiteren 5 Parallelversuchen mit Percain-Dosen gleicher Größenordnung mit und ohne gleichzeitige Gabe von Adrenalin wurde stets Flimmern beobachtet.

VII. Versuche mit Chinin.

Versuch 44. **Tier Nr. 32 (370 g).**

Das mit Locke-Ringer-Adrenalinlösung 1: 2 Million in der üblichen Weise durchströmte Herz zeigt folgende Action: Hubhöhe 8 mm, Frequenz 320, Coronardurchfluß 132 gtt/min.

Es wird 0,0001 g Chinin injiziert. Nach 35 Sec. tritt ein 5 Sec. lang dauerndes Flimmern ein, an das sich ein Herzstillstand von 65 Sec. Dauer anschließt. Darauf tritt Vorhofflimmern ein. Die Coronardurchströmung sinkt während dessen von 132 auf 84 gtt/min., später sinkt sie weiter auf 48 gtt/min. herab. Nach 4½ Minuten wird Kammerflimmern beobachtet. Injection von 0,0001 Ergotamintartrat beeinflußt das Flimmern nicht, erhöht aber die Durchströmung der Coronaria vorübergehend auf 120 gtt/min., dann fällt dieselbe wieder auf 48 gtt/min. ab. Injection von 0,4 ccm Adrenalin 1: 500 000 vermag für 40 Sec. das Flimmern zu verbessern, sodaß eine geringe Action zu konstatieren ist. Die Coronardurchströmung sinkt während der Adrenalinaction aber weiter ab, sie beträgt nur noch 24 gtt/min. Das Herz kommt unter Kammerflimmern zum Stillstand.

Versuch 45. **Tier Nr. 31 (340 g).**

Das Herz wird in üblicher Weise mit Locke-Ringer durchströmt und nach gleichmäßiger Action auf Adrenalin-Durchströmung 1:2 Million umgeschaltet. Die Hubhöhe beträgt 5,5 mm bei einer Frequenz von 220 und einem Coronardurchfluß von 84 gtt/min.

Nach Umschalten auf die gleiche Adrenalinlösung, der aber 0,005 % Chininhydrochlorid zugesetzt war, kommt es nach 3½ Min. zu einer Herabsetzung der Hubhöhe auf 3 mm und der Frequenz auf 180, während die Coronardurchströmung vorübergehend auf 36 gtt/min. fällt, dann aber wieder auf 72 gtt/min. ansteigt. Es kommt zu einer spontanen Erhöhung der Hubhöhe auf 12,5 mm bei einer Frequenz von 210 und einem Coronardurchfluß von 108 gtt/min.; doch dauert diese Actions-

verbesserung nur 2 Minuten, dann tritt Arythmie und Extrasystolie ein. Gleichzeitig sinkt die Hubhöhe auf 8 mm, die Frequenz auf 42 Contractionen vom bigeminem Typ, während die Coronaria bei gleicher Durchströmung bleibt. Als jetzt 0,0004 g Chininhydrochlorid gegeben werden, tritt nach 10 Secunden Vorhofflimmern ein, dann kommt es spontan zum Herzstillstand. Weder Durchströmung mit Locke-Ringer-Lösung, noch Adrenalin und Gynergen vermögen eine Tätigkeit wieder zu erzeugen.

Versuche an 4 Tieren zeitigten bei gleichzeitiger Einwirkung von Chinin und Adrenalin stets Flimmern.

VIII. Versuche mit Chinin an vorbehandelten Tieren.

Versuch 46. **Tier Nr. 69, vorbehandelt** (von 430 auf 290 g reduziert).

Das Herz wird in üblicher Anordnung mit Adrenalin 1:2 Millionen durchströmt. Die Hubhöhe beträgt 4 mm bei einer Frequenz von 270 und einer Coronardurchströmung von 90 gtt/min. Nach Durschströmung mit Chininhydrochlorid 0,01 % kommt es sofort zu einer Abnahme der Hubhöhe um ½ mm und der Frequenz auf 248, während die Coronardurchströmung von 90 auf 120 gtt/min. beschleunigt wird. Es wird auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet. Trotzdem kommt es nach 40 Sec. zum Vorhofflimmern, während dem die Coronardurchfließung unverändert bleibt. 5 Minuten später tritt Kammerflimmern ein, die Coronardurchströmung sinkt dabei auf 72 gtt/min. ab. Adrenalingaben sind ohne Einfluß auf das Flimmern, lediglich die Coronardurchströmung wird verändert: sie steigt vorübergehend auf 72 gtt/min., um dann auf 42 gtt/min. abzufallen. Im Kammerflimmern kommt das Herz sehr schnell zum Stillstand.

Versuch 47. **Tier Nr. 7, vorbehandelt** (von 470 auf 300 reduziert).

Das Herz zeigt Tachycardie. Da bei der Durchströmung mit Adrenalin 1:2 Millionen das Herz seine Action verschiedentlich änderte, wurde einmal 0,002 g Digipurat und später 0,2 ccm Adrenalin 1: 500 000 gegeben. Nach ¾stündigem Schlagen war dann die Herzaction regelmäßig: die Hubhöhe betrug 3,5 mm, die Frequenz 192 der Coronardurchfluß 72 gtt/min. Als 0,00001 Chininhydrochlorid injiziert wurde, kam es 15 Sec. später für 45 Min. zum Vorhofflimmern, dem sich ein 120 Sec. dauerndes Kammerflimmern anschloß. Die Coronardurchströmung sinkt dabei vorübergehend auf 60 gtt/min. ab. Während des Flimmerns wird 0,0001 g Ergotamintartrat injiziert. 25 Sec. später steigt die Hubhöhe auf 15 mm, um sofort auf 7 mm wieder abzufallen, die Frequenz steigt auf 260, die Coronardurchströmung sinkt weiter auf 54 gtt/min. ab. Diese Ergotaminwirkung geht aber sofort wieder in Kammerflimmern und Vorhofflimmern über; als nochmals 0,0001 g Ergotamintartrat gegeben werden, kommt es erst nach 45 Sec. zur Wirkung: die Hubhöhe wird vom Abscissenniveau auf 0,5 mm gesteigert, die Frequenz auf 180 und die Coronardurchströmung von 30 gtt/min. auf 54 gtt/min. heraufgesetzt. Nach 10 Sec. tritt aber wieder Kammerflimmern ein, die Coronardurchfließung sinkt auf 24 gtt/min. ab, das Herz kommt plötzlich zum Stillstand.

Versuch 48. **Tier Nr. 33, vorbehandelt** (von 560 auf 340 g reduziert).

In üblicher Apparatur arbeitet das Herz unter Adrenalin-Durchströmung 1:2 Million mit einer Hubhöhe von 11 mm und einer Frequenz von 240 sowie einem Coronardurchfluß von 90 gtt/min.

Injection von 0,0001 Chininhydrochlorid setzt sofort die Hubhöhe auf 9 mm und die Frequenz auf 198 herab, auch die Coronardurchströmung sinkt auf 60 gtt/min. Eine neue Injection von 0,0002 Chinin bewirkt eine weitere Abnahme der Hubhöhe auf 6 mm und der Frequenz auf 156, die Coronardurchströmung bleibt unverändert. Nach 3½ Minuten kommt es zum Kammerflimmern, dem Vorhofflimmern folgt. Gynergeninjection zeigt keinen Einfluß auf das Kammerflimmern, wohl aber auf die Coronardurchströmung, welche vorübergehend erhöht wird. Das Herz kommt sehr schnell im Flimmern zum Stillstand.

Versuch 49. **Tier Nr. 80, vorbehandelt** (Gewichtsverlust von 440 auf 305 g).

Das in üblicher Weise unter Adrenalindurchströmung (1:2 Million) schlagende Herz zeigte eine Hubhöhe von 5 mm, eine Frequenz von 186 und einem Coronardurchfluß von 120 gtt/min. Injection von 0,0001 Chinin senkt die Hubhöhe auf 4 mm, die Frequenz bleibt zunächst unverändert, die Coronardurchströmung wird auf 102 gtt/min. herabgesetzt.

20 Minuten später wird 0,0002 Chinin gegeben: die Hubhöhe sinkt sofort auf 3 mm, während Frequenz und Coronardurchströmung unverändert bleiben. Als 5 Minuten später 0,0003 Chinin verabreicht werden, fällt die Hubhöhe auf 1 mm, die Frequenz erhöht sich auf 192, die Coronardurchströmung bleibt unverändert. Aus dieser geringen Actionsverschiebung kommt es spontan zum Flimmern. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1: 500 000 vermag eine Belebung der Action für etwa eine Minute hervorzurufen, während der die Coronardurchströmung auf 84 gtt/min. fällt. Dann tritt wieder Flimmern ein. 0,01 g Digipurat verbessert nach 45 Sec. die Herzaction vorübergehend, wobei zu Anfang eine Hubhöhe von 6 mm erreicht wird. Die Coronardurchströmung fällt indes weiter ab (66 gtt/min.). Das Herz geht wieder in Kammerflimmern über, dem Vorhofflimmern folgt. Unter der Digipuratwirkung zeigt das Herz einen eigentümlichen Contractionszustand des Ventrikels, dementsprechend kommt es zur Senkung der Kurve auf eine tiefer liegende Abscisse. Weitere Gaben von Digipurat vermögen das Flimmern nicht mehr zu beeinflussen: es kommt zum Stillstand.

Parallelversuche mit Chinin an vorbehandelten Tieren ergaben stets gleiche Resultate: es kam immer zum Flimmern, wenn gleichzeitig Adrenalin einwirkte. Chinidin und Rubidiumchlorid blieben ohne Einfluß auf das Flimmern.

IX. Versuche mit Strophantin.

Versuch 50. **Tier Nr. 36** (470 g).

Das in üblicher Weise durchströmte und gut arbeitende Herz wird durch Durchströmen mit 0,25 % Choralhydrat geschädigt. Kurz vor dem Herzstillstand wird 0,00001 g Strophantin gegeben. Es kommt sofort zu einer Actionsverbesserung, Flimmern wurde nicht beobachtet. Wiederholung des Versuches am gleichen Präparat, aber mit höherer Strophantingabe zeitigte ein gleiches Resultat der Actionsverbesserung: Flimmern wurde nicht festgestellt.

Versuch 51. **Tier Nr. 71, vorbehandelt**
(von 390 auf 270 g reduziert).

Das Herz wird in bekannter Anordnung mit 0,25 % Chloralhydrat durchströmt, bis er zur Arythmie kommt. Dann wird 0,000 001 g Strophantin injiziert. Die Arythmien halten an und gehen spontan in Flimmern über. Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchströmung und Gaben von Digipurat, sowie von Adrenalin sind ohne Einfluß, das Herz kommt schnell zum Stillstand. Die Coronardurchströmung war nach der Strophantingabe unregelmäßig.

Versuch 52. **Tier Nr. 75, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 420 auf 260 g).

Das Herz wird durch Durchströmung mit Chloralhydratlösung (0,25 % und folgender Gabe von Adrenalin (0,5 ccm 1: 100 000) zum Flimmern gebracht. Sofort nach Eintritt des Flimmerns wird 0,000 002 g Strophantin gegeben. Dasselbe bleibt ohne jeden Einfluß auf das Flimmern, setzt aber die Coronardurchströmung von 66 auf 72 gtt/min. herauf. Das Herz kommt zum Stillstand im Flimmern.

In 4 weiteren Parallelversuchen gelang es niemals, durch Strophantin bestehendes Herzflimmern zu beeinflussen. Lediglich die Coronardurchströmung wurde unter dem Strophantineinfluß beschleunigt. Dagegen kam es in zwei Versuchen unmittelbar nach der Strophantingabe erst zum Kammerflimmern.

X. Versuche mit Digipuratum an vorbehandelten Tieren.

Versuch 53. **Tier Nr. 77, vorbehandelt**
(Gewichtsverlust von 560 auf 310 g).

Das Herz wird in ähnlicher Anordnung mit Adrenalin 1:2 Million durchströmt und zeigt nach ½ stündiger Tätigkeit eine Hubhöhe von 5 mm bei einer Frequenz von 320 und einem Coronardurchfluß von 108 gtt/min. Eine Injection von 0,00001 g Percain macht 20 Sec. später Kammerflimmern. Der Coronardurchfluß sinkt dabei von 108 auf 54 gtt/min. Injectionen von 0,02 g Digipurat dreimal gegeben sowie weiter folgende Injectionen von Adrenalin sind ohne jeglichen Einfluß auf das Flimmern, es kommt schnell zum Herzstillstand.

Versuch 54. **Tier Nr. 87, vorbehandelt**
(reduziert von 470 auf 280 g).

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz wird mit Chloralhydrat 0,25 % durchströmt und Adrenalin gegeben, bis das Herz ins Vorhofflimmern kommt. Jetzt wird 0,002 g Digipurat injiziert. Nach 20 Sec. tritt eine Verbesserung ein: die Frequenz beträgt 90, die Hubhöhe 1,5 mm, die Coronaria sinkt von 132 auf 60 gtt/min. ab, steigt dann aber allmählich wieder an. Diese Wirkung dauert nur 65 Secunden, dann flimmert das Herz wieder. Es wird auf Ringer-Locke-Durchströmung umgeschaltet und abermals Digipurat (0,003 g) gegeben. Auch diesmal tritt eine geringe Verbesserung ein: die Frequenz kommt auf 60 bei einer Hubhöhe von 1 mm, während die Coronardurchströmung zunächst auf 84 gtt/min. fällt, um dann auf 90 gtt/min. anzusteigen. Die Wirkung dauert indeß nur einige Sekunden, dann tritt das Flimmern besonders stark ein und führt plötzlich zum Stillstand.

Versuch 55. **Tier Nr. 79, vorbehandelt**
(reduziert von 475 auf 290 g).

Das Herz schlägt in der üblichen Anordnung unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Frequenz von 276 und einer Hubhöhe von 6,5 mm, die Coronardurchfließung beträgt 108 gtt/min. Das Herz wird durch Durchströmung mit 0,25 % Chloralhydrat mit gleichzeitiger Adrenalingabe zum Flimmern gebracht. Injectionen von 0,003 g, von 0,005 g, und 0,02 g. Digipurat sind ohne Einwirkung auf das Flimmern und den Coronardurchfluß. Als auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet war, vermochte eine Injection von 0,05 g Digipurat für 35 Sec. eine reguläre Action hervorzurufen, während der aber die Coronardurchströmung weiter absank. Dann trat erneut Kammer- und Vorhofflimmern ein, welche nicht mehr zu beeinflussen waren und schnell zum Stillstand führten.

In drei weiteren Versuchen gelang es ebenfalls nicht, das Herzflimmern bei vorbehandelten Tieren mittels Digipurat zu beeinflussen.

XI. Versuche mit Frühgift.

Versuch 56. **Tier No. 20.**
(430 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Herz schlägt unter Locke-Ringer-Lösung mit einer Frequenz von 180 bei einer Hubhöhe von 3mm und einem Coronardurchfluß von 42 gtt/Min. Es wird 0,02 ccm Frühgift (Pb-Filtrat) injiziert: 20 Secunden später kommt es zu einer Steigerung der Hubhöhe auf 8 mm bei einer Frequenz von 240; der Coronardurchfluß beträgt 60 gtt/Min. Nach 40 Secunden sinkt die Hubhöhe ab auf 5 mm, später auf 2 mm, die Frequenz beträgt 218, die Coronardurchströmung 54. Versuch wurde abgebrochen.

Versuch 57. **Tier No. 21.**
(280 g.)

Das Herz arbeitet in üblicher Anordnung unter Locke-Ringer-Lösung in folgender Action: Hubhöhe 4,5 mm, Frequenz 180, Coronardurchfluß 60 gtt/Min.

Es wird 0,005 ccm Frühgift injiziert (Pb-Filtrat). Es treten Arythmien auf, die Coronardurchströmung ist nicht geändert. 1½ Minuten später wird die doppelte Menge Frühgift (0,01 ccm) gegeben. Unter starken arythmischen und extrasystolischen Perioden fällt in drei Minuten die Hubhöhe auf 1 mm ab, die Frequenz bleibt unverändert, die Coronardurchströmung ebenfalls. Jetzt wird 0,000002 g Adrenalin injiziert. In 25 Secunden entwickelt sich die Adrenalinwirkung: die Hubhöhe beträgt 5 mm bei einer Frequenz von 120. Die Coronardurchströmung sinkt von 48 auf 36 gtt/Min. ab, um dann wieder auf 42 gtt/Min. zu steigen. Nach 1 Minute 15 Secunden tritt wieder Arythmie ein, der Vorhofflimmern folgt. Es wird erneut nach 5 Minuten 0,02 ccm Frühgift gegeben, darauf kommt es nach 20 Secunden zu einem Ansteigen der Hubhöhe auf 5 mm bei einer Frequenz von 240 und einem Coronardurchfluß von 48 gtt/Min. Diese Wirkung hält nur 35 Secunden an, dann kommt es zur Arythmie. Derselben folgt Kammer- und Vorhof-

flimmern. Adrenalingaben beeinflussen das Flimmern nicht, es kommt unter unregelmäßigem Arbeiten der Coronaria zum Herzstillstand.

Versuch 58. **Tier No. 26.** (360 g.)

In üblicher Versuchsanordnung schlägt das Herz unter Locke-Ringer-Durchströmung in folgender Action: Hubhöhe 5 mm, Frequenz 210, Coronardurchfluß 78 gtt/Min. Es wird umgeschaltet auf Durchströmung mit Frühgift (2 ccm + 198 ccm Locke-Ringer-Lösung). Die Hubhöhe sinkt unmittelbar nach Einströmen der Lösung von 5 auf 2,5 mm ab, nach 5 Minuten 15 Secunden tritt Flimmern auf, welches 25 Secunden anhält. Dann erholt sich das Herz, nach weiteren 30 Secunden ist die Hubhöhe wieder auf 2 mm. Die Coronardurchströmung sank zunächst von 78 auf 42 gtt/Min., war später auf 108 gtt beschleunigt, um dann auf 90 gtt/Min. zu sinken. Die Schlagfrequenz war vorübergehend auf 216 erhöht, fiel dann aber auf 96 ab. Es wird bei bestehender Frühgift-Perfundierung 0,000005 g Adrenalin injiziert. 30 Secunden später geht die Hubhöhe von 1 mm auf 6 mm herauf, die Frequenz steigt auf 180, dagegen wird die Coronariadurchströmung von 72 auf 30 gtt/Min. herabgesetzt, um dann wieder auf 72 gtt/Min. zu steigen. Nach einer 20 Secunden langen arythmischen Periode bleibt die Action gleichmäßig.

Als jetzt 0,02 ccm Frühgift injiziert werden, kommt es nach 10 Secunden zu einem Stillstand von 12 Secunden Dauer. Alsdann tritt für 5 Secunden Flimmern ein. Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchströmung bewirkt eine Besserung der Action. Doch kommt es nochmals zu einer 30 Secunden währenden arythmischen Periode, nach der die Hubhöhe auf 2 mm absinkt, die Frequenz aber regelmäßig bleibt. Die Coronardurchströmung blieb gleichmäßig auf 72 gtt/Min.

Nach halbstündigem Schlagen machen sich Zeichen von Vorhofflimmern bemerkbar. Es wird 0,000005 g Adrenalin injiziert. Sofort steigt die Hubhöhe auf 7 mm und die Frequenz auf 156, die Coronardurchströmung geht auf 24 gtt/Min. herab, um dann auf 30 gtt/Min. zu steigen. Als die Kurve unter der Adrenalinwirkung gleichmäßig bleibt, wird der Versuch wiederholt: Es wird mit Frühgift oben genannter Concentration durchströmt. Sofort mit Einfließen der Lösung setzen Arythmien ein: die Hubhöhe sinkt auf 4 mm ab, die Frequenz beträgt 72 Schläge vom Trigeminustyp, die Cornaria wird von 54 gtt/Min. durchströmt. Nach 8 Minuten kommt es spontan zum Flimmern. Injection von Adrenalin 0,000005 g bewirkt nach 30 Secunden bei gleichbleibender Hubhöhe eine Steigerung der Frequenz auf 148, während der Coronardurchfluß auf 42 gtt herabgesetzt wird, um später wieder auf 66 gtt/Min. zu steigen. Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchströmung bewirkt eine Verbesserung der Action, nach einstündigem Schlagen unter dieser Lösung ist eine regelmäßige Tätigkeit feststellbar: die Hubhöhe beträgt 4 mm bei einer Frequenz von 180 und einem Coronardurchfluß von 72 gtt/Min.

Injection von 0,02 ccm Frühgift macht ½ Minute später Extrasystolie, dann kommt es zum Kammerflimmern und zu einem Herzstillstand von 5 Secunden Dauer. Nach dem Stillstand flimmert das Herz erneut 15 Secunden lang, dann kommt es in eine schwache Action. Die Coronardurchströmung war während des Stillstandes von 54 auf 42 gtt/Min. herabgesetzt. 55 Secunden später kommt erneut Arythmie und Senkung der Hubhöhe auf. Als nochmals 0,02 ccm Frühgift gegeben werden, resultiert eine starke Extrasystolie, der nach 30 Secunden Kammerflimmern folgt. Dieses Flimmern wird einmal durch eine schwache Action für einige Secunden unterbrochen, dann tritt spontan Herzstillstand ein.

Versuch 59. **Tier No. 27.**
(260 g.)

Das Herz arbeitet unter Locke-Ringer-Durchströmung in bekannter Anordnung mit einer Hubhöhe von 1,5 mm und einer Frequenz von 168, sowie einem Coronardurchfluß von 72 gtt/Min. Als Frühgift wurde ein durch Fällung mit Trichloressigsäure aus Kaninchenblut erhaltenes Präparat benutzt.

Nach Injection von 0,1 ccm dieses Frühgiftes kommt es nach 5 Secunden zu einer Erhöhung der Frequenz auf 216 bei einer Hubhöhe von 4 mm. Die Coronardurchströmung sinkt erst von 72 auf 54 gtt/Min. ab, steigt dann aber wieder auf 72 gtt/Min. an. Als die Hubhöhe von 1,5 mm wieder erreicht ist, wird 0,2 ccm Frühgift gegeben. Es kommt sofort zu einem Herzstillstand, der 6 Secunden lang dauert. Alsdann tritt Vorhofflimmern ein, welches nach 12 Secunden in die ursprüngliche Herzaction übergeht.

Injection von 0,3 ccm Frühgift führt einen sofortigen Herzstillstand von 8 Secunden herbei. Dann tritt eine erhöht Action ein (Hubhöhe 2,5 mm, Frequenz 168, Coronardurchströmung von 60 gtt ansteigend auf 96 gtt, dann fallend auf 60 gtt/Min.), die nach 1 Minuten 10 Secunden in Flimmern übergeht. Eine Gabe von 0,000002 g Adrenalin verbessert vorübergehend, doch vermag sie die Flimmertätigkeit nicht zu beheben, es kommt zum Herzstillstand.

XII. Versuche mit Frühgift an vorbehandelten Tieren.

Versuch 60. **Tier No. 18, vorbehandelt.**
(reduziert von 300 g auf 170 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Herz schlägt unter Locke-Ringer-Lösung. Hubhöhe 2 mm, Frequenz 138, Coronardurchfluß 54. Es wird umgeschaltet auf Durchströmung mit Frühgift (1 ccm Frühgift + 199 ccm Locke-Ringer-Lösung). Nach 2 Minuten 32 Secunden tritt Flimmern ein. Abgebrochen.

Der Coronardurchfluß betrug vor der Durchströmung mit Frühgift 54 gtt/Min., nach der Durchströmung zunächst 48, 2 Minuten später 42 und gegen Ende des Versuches 40 gtt/Min.

Tersuch 61. **Tier No. 19, vorbehandelt.**
(reduziert von 380 g auf 210 g.)

Das Herz schlägt in bekannter Anordnung unter Locke-Ringer-Lösung und erhält dann 0,000002 g Adrenalin. Hubhöhe danach 10 mm, Frequenz 258, Coronardurchfluß 90 gtt/Min.

Als nun 0,04 ccm Frühgift auf der Höhe der Adrenalinwirkung gegeben werden, geht die Action sofort in ein 15 Secunden langes Kammerflimmern über. Die Coronardurchströmung steigt während des Flimmerns auf 132 gtt/Min. an. Dann tritt reguläre Tätigkeit ein, die Hubhöhe erreicht nur 2,5 mm bei einer Frequenz von 168. Die Coronaria wird mit 90 gtt/Min. durchströmt.

Nach einstündigem Schlagen wird der Versuch wiederholt. Es wird zunächst 0,000002 g Adrenalin gegeben: die Hubhöhe steigt auf 10 mm und die Frequenz auf 222, der Coronardurchfluß beträgt 54 gtt/Min. Als das Herz auf voller Adrenalinwirkung arbeitet, wird 0,04 ccm Frühgift injiziert. 30 Secunden später kommt es zu einem plötzlichem Abfall der Hubhöhe auf 1 mm bei unveränderter Frequenz. Die Coronardurchströmung sinkt auf 6 gtt/Min. ab. Die Action geht dann spontan in

Kammerflimmern und Vorhofflimmern über. Adrenalin und Digipurat vermögen nicht zu verbessern: das Herz kommt zum Stillstand.

Versuch 62. **Tier No. 17, vorbehandelt.**
(reduziert von 430 auf 200 g.)

Das Herz schlägt unter Locke-Ringer-Lösung in regelmäßiger Action und erhält 0,2 ccm Frühgift injiziert. 5 Secunden später erfolgt Stillstand, von dem sich das Herz nach 12 Secunden langsam erholt und im alten Rythmus weiterschlägt. Die Coronaria war stärker durchströmt während der Frühgiftwirkung. Als jetzt 0,1 ccm Adrenalin 1:1 Million injiziert wird, kommt es zur Adrenalinwirkung, die schnell vorübergeht, aber Vorhofflimmern erzeugt. 20 Minuten später flimmert das Herz noch in einzelnen Perioden; der Coronardurchfluß ist auf 30 gtt/Min. abgesunken. Eine erneute Adrenalininjection (0,2 ccm der Lösung 1:1 Million macht nach 15 Secunden eine schwache Verbesserung der Tätigkeit, die Hubhöhe steigt auf 2 mm bei einer Frequenz von 240 und einem Coronardurchfluß von 60 gtt/Min. Auf der Höhe der Adrenalinwirkung wird 0,2 ccm Frühgift gegeben: 9 Secunden später erfolgt Herzstillstand, der 5 Secunden lang anhält. Dann flimmert das Herz in Kammerflimmern 12 Secunden lang und kommt zum Stillstand. Die Coronardurchströmung war, während der Frühgiftwirkung vorübergehend verstärkt.

Versuch 63. **Tier No. 49, vorbehandelt.**
(reduziert von 320 g auf 190 g.)

Uebliche Versuchsanordnung. Das Tier war sehr aufgeregt, es besteht auch unter Locke-Ringer-Durchströmung noch Tachycardie. Die Action wird erst nach halbstündigem Schlagen ruhiger, die Frequenz beträgt 120 bei einer Hubhöhe von 1,5 mm und einem Coronardurchfluß von 30 gtt/Min.

Es wird mit Frühgift (2 ccm Frühgift + 198 ccm Locke-Ringer-Lösung) durchströmt. 7 Minuten später kommt es zu Kammerflimmern, dem Vorhofflimmern folgt. Injection von 0,2 ccm Adrenalin 1:500 000 bewirkt nach 32 Secunden einen Anstieg der Hubhöhe auf 6 mm bei einer Frequenz von 192, während der aber die Coronardurchströmung von 30 gtt auf 24 gtt/Min. vermindert wird. Nach 40 Secunden fällt die Frequenz auf 90, die Hubhöhe auf 4 mm. Der Coronardurchfluß sinkt auf 10 gtt/Min. herab, dann tritt sehr schnelles, kurzes Kammerflimmern ein, das zum Stillstand führt.

Versuch 64. **Tier No. 48, vorbehandelt.**
(Gewichtsverlust von 360 auf 210 g.)

In üblicher Versuchsanordnung schlägt das Herz unter Locke-Ringer-Durchströmung mit einer Frequenz von 120 und einer Hubhöhe von 2½ mm bei einem Coronardurchfluß von 60 gtt/Min.

Bei der Durchströmung mit Frühgift (1 ccm Frühgift + 199 ccm Locke-Ringer-Lösung) kommt es 30 Secunden nach der Einströmung der Lösung zu einem Herabsinken der Hubhöhe auf 1 mm bei einer Frequenz von 108 und einem Coronardurchfluß von 48 gtt/Min. Umschaltung auf Locke-Ringer-Durchströmung bewirkt eine Actionsverbesserung.

Als erneut mit Frühgift oben genannter Concentration durchströmt wird, kommt es wieder zu einem Actionsabfall, der diesmal aber von einer Arythmie begleitet ist. Trotzdem sofort auf Locke-Ringer umgeschaltet wurde, bleibt diese Arythmie bestehen, während die Frequenz und die Hubhöhe durch die Locke-Ringer-Durchströmung verbessert werden. Eine Injection von 0,2 ccm Frühgift bewirkt nach 7 Secunden einen Herzstillstand, der 15 Secunden lang dauert und dann durch eine Flimmertätigkeit des Herzens abgelöst wird.

Ergebnisse.

In den Versuchen am überlebendem Herzen konnte der Herztod durch Flimmern auch in zwei Modificationen beobachtet werden. Es kam in verschiedenen Versuchen — besonders beim Percain — aus der regulären Schlagfrequenz heraus zu einem unmittelbarem Aufhören der Herztätigkeit, ohne daß eine Ursache erkenntlich gewesen wäre. Während die Ventrikel stillstanden und auch nicht wieder zum Schlagen gebracht werden konnten, bestand noch für wenige Secunden Vorhofflimmern. Diese Art des Herzversagens ähnelt sehr dem von Hering beschriebenen „Secundenherztod".

In den meisten Fällen führte das Herzflimmern aber in einem langsameren Ablauf zum Stillstand: Aus einer Action, in der sich Vorhof und Kammer in gleichbleibenden Intervallen folgen, kommt es meist zu einer Arythmie, der ein unkoordiniertes Schlagen oder Gruppenbildung mit teilweiser Bigeminie und späteren Einzelschlägen in allmählich größer werdenden Intervallen folgen. Gleichzeitig sinkt die Ventrikelhubhöhe auf Null herab, die Kammermuskulatur führt in ihren einzelnen Zügen wurmförmige Contractionen aus, bei denen sich nur die Spannung der einzelnen Teile ändert, eine Contraction im Sinne einer Arbeitsleistung aber nicht mehr eintritt. Dieses Flimmern der Ventrikel bei diastolischer Füllung ist in den Kurven als feinste Wellenlinie bei Lupenbetrachtung oft erkennbar.

Während beim Menschen ein Uebergreifen des Flimmerns von der Kammer auf die Vorhöfe bisher nie beobachtet werden konnte, ist dieses am überlebendem Herzen des Meerschweinchens der Fall. Selbst wenn am Ventrikel keinerlei Leben mehr beobachtet wurde, flimmerten die Atrien häufig noch minutenlang weiter, bis dann auch das Ultimum moriens in der Gegend des Hohlvenenrandes zum Stillstand kam.

Häufig erfolgte nach Tachysystolie Vorhofflimmern, ohne daß Kammerflimmern eintrat; das Herz erholte sich in solchen Fällen dann sehr oft, wenn auf Locke-Ringer-Durchströmung umgeschaltet wurde. In anderen Fällen kam es nach Vorhofflimmern zum Kammerflimmern. Dem Kammerflimmern gingen häufig Extrasystolien voraus. Wenn man in der Extrasystolie den geringsten Grad und im Kammerflimmern den höchsten Grad der myoerectischen Unregelmäßigkeit sieht, so versteht man, daß namentlich bei den Chloralhydrat-Adrenalin-Versuchen dem kommenden Kammerflimmern fast stets Extrasystolien voraufgingen.

Daß Herzen durch Chloroform zum Flimmern kommen, hat bereits 1878 Ph. Knoll [6]) und 1887 Mac William [7]) gezeigt. Ferner beschrieb Hering [8]) Todesfälle durch Herzflimmern an Warmblütern in Chloroformnarkose. Er konnte weiter zeigen, daß der Narcosetod umso wahrscheinlicher eintrat, je aufgeregter die Tiere vor der Narcose waren und schloß daraus, daß der plötz-

liche Narcosetod im Wesentlichen die Folge einer Uebererregung des Herzens sei.

Der Zustand der Uebererregung des Herzens ist aber bei der Thyreotoxikose — insbesondere bei der sog. nervösen Form — gegeben. Es fragt sich nur, ob diese allein ausreicht, um Herzflimmern zu erzeugen, oder ob noch andere Factoren mitspielen; insbesondere, ob auch das überlebende Herz von thyroxinvorbehandelten Tieren leichter zum Herzflimmern kommt, als ein normales überlebendes Herz.

Da die Dosierung des Chloroforms bei den Durchströmungsversuchen zu ungenau war (Entmischung der Lösung), wurden die Versuche mit einem anderen halogenhaltigem Narcoticum der Fettreihe, dem Chloralhydrat, gemacht. Dasselbe hat eine dem Chloroform sehr ähnliche Wirkung. Am normalen Meerschweinchenherzen verlangsamt es die Frequenz durch Verlängerung der Diastole, die Systolen werden verkürzt und schließlich erfolgt Stillstand in Diastole. Dieser Stillstand ist ein Lähmungszustand, eine Schädigung der Reizerzeugung. Die Reizbarkeit und Reizleitung wird nur wenig beeinflußt, es wirkt also negativ chronotrop und später auch negativ inotrop. Herzflimmern durch Chloralhydrat wurde in den Versuchen nie beobachtet, auch an den Herzen der thyroxinvorbehandelten Tiere wurde durch Chloralhydratdurchströmung allein nie Flimmern ausgelöst.

Dagegen kommt es zum Herzflimmern, wenn am chloraldurchströmten Herzen Adrenalin gleichzeitig zur Wirkung kommt und zwar tritt dieses sowohl beim normalen überlebendem Meerschweinchenherzen als auch am Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere ein. Die Herzen der vorbehandelten Tiere sind wesentlich empfindlicher, als die normalen Herzen; ferner kam es in den Versuchen an vorbehandelten Herzen stets zum Flimmern, während in Versuchen an normalen Herzen das Flimmern nicht immer auftrat.

Das Adrenalin wirkt zunächst antagonistisch gegen das Chloralhydrat, es vermag auch am chloralisierten Herzen den diastolischen Stillstand aufzuheben und das Herz in eine rythmische Tätigkeit mit vergrößerter Contractionshöhe und erhöhter Frequenz zu versetzen. Diese Wirkung ist indes nur vorübergehend; nach kurzer Zeit kommt es wieder zu Gruppenbildungen und zu einer Frequenzabnahme, es treten Extrasystolien auf und endlich Kammerflimern. Die Adrenalinwirkung ist also nur eine vorübergehende, trotzdem kann an normalen Herzen der Erfolg die flüchtige Wirkung überdauern, wenn das Gift inzwischen ausgewachsen worden ist. Dieses gelingt aber nicht am thyroxinvorbehandeltem Herzen. Die thyroxinvorbehandelten Herzen sind weit weniger resistent gegen Chloralhydrat und Adrenalin, als wie die Herzen normaler Tiere; es tritt bei den vorbehandelten Herzen das Flimmern oft erst spät ein, nachdem die Chloralhydratdurchströmung schon lange durch Locke-Ringer-

Durchströmung ersetzt worden ist.

In den Versuchen spielte die Menge des zugeführten Adrenalins keine ausschlaggebende Rolle. Am normalen Herzen tritt erst bei intensiverer Vergiftung Kammer- bezw. Vorhofflimmern auf, dem Extrasystolien vorausgehen. Am Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere sind indes schon kleinste Adrenalinmengen imstande, Flimmern zu erzeugen. Bei den einzelnen Herzen liegen die Dosierungen verschieden, es gelang nicht, einen Schwellenwert aufzustellen. Das Eintreten des Flimmerns hängt vom Zustand der Ueberregung der Kammern ab und für diese Uebererregung ist die Thyroxinvorbehandlung ein disponierender Coeffizient, der experimentell nicht beeinflußt werden kann, da jedes Tier auf die in der Vorbehandlung zugeführte Thyroxinmenge individuell verschieden stark anspricht.

Auch die Menge des zugeführten Chloralhydrates war von untergeordneter Bedeutung für das Eintreten des Kammer- bezw. Vorhofflimmerns nach der späteren Adrenalingabe. Die größere Empfindlichkeit der vorbehandelten Herzen zeigte sich in einem schnelleren Eintritt der Chloralhydratwirkung. Aber auch bei Durchströmung mit schwachen Chloralhydratlösungen führte das später angewandte Adrenalin zum Flimmern.

Aus den angestellten Versuchen ergibt sich einwandfrei eine erhöhte Flimmerbereitschaft der Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere gegenüber der Einwirkung von Chloralhydrat-Adrenalin. Offenbar erhält das Myocard durch die Thyroxinvorbehandlung Stoffwechselbedingungen, die am Herzen eine spezifische Empfindlichkeit bewirken. Die Letztere ist von längerer Dauer, denn die vorbehandelten Tiere hatten die letzte Thyroxingabe wenigstens zwei Tage vor dem Versuch erhalten.

Es ist bekannt, daß durch Chloralisierung die supraventriculären Erregungen ausgeschaltet werden. Durch diesen Umstand wird die Einwirkung des Adrenalins auf das tertiäre Reizsystem schon eine intensivere werden. Kommt dazu nun noch eine thyroxinbedingte spezifische chemozeptive Empfindlichkeit gegen Adrenalin, so wird die am normalen Herzen sonst keine pathologische Action hervorrufende Adrenalinmenge hier nicht nur zur ventriculären Tachycardie führen, sondern Flimmern auslösen.

Aehnlich wie bei den Chloralhydrat-Adrenalin-Versuchen liegen die Verhältnisse beim Novocain. Am normalen Herzen kommt es bei Adrenalin-Durchströmung zu einer Herabsetzung der Contractionshöhe und der Schlagfrequenz; bei Zuführung einer größeren Menge tritt Kammerflimmern ein.

Versucht man, die negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung des Novocains durch Adrenalin zu beeinflussen, so kommt es bereits am normalen überlebenden Meerschweinchenherzen zu Arythmien, denen Vorhof- und Kammerflimmern folgt. Die Adrenalingabe zeigt also keine Besserung der Herzaction, sondern bewirkt eine wesentliche Verschlechterung.

Die Herzen der thyroxinvorbehandelten Tiere erwiesen sich gegen die Novocaindurchströmung empfindlicher, als die Herzen normaler Tiere; es traten in den Versuchen stets Perioden von Vorhof- und Kammerflimmern auf, die in keinem Falle durch Adrenalin behoben werden konnten; es traten im Gegenteil nach den Adrenalingaben verstärkte Flimmerperioden ein, die alsbald zum Stillstand führten.

Als heftiges Herzgift erwies sich in den Versuchen das Percain. Dieser als Localanästheticum benutzte Oxychinolinabkömmling erzeugte bereits am normalen Herzen im Anschluß an Arythmien Flimmern. Adrenalin vermag dieses Flimmern nicht zu beheben, Digipurat führte nur eine kurzdauernde Beruhigung herbei, dann kam es unter erneutem Flimmern zum Herzstillstand. Bei den Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere sind die gleichen Erscheinungen zu beoachten, die Arythmien und das Flimmern treten aber bereits bei Concentrationen auf, die unterhalb der für normale Herzen wirksamen Grenze liegen. Die Thyroxinvorbehandlung erweist sich auch hier als ein disponierender Coeffizient im Sinne einer Empfindlichkeitssteigerung.

Im Anschluß an die Versuche mit Percain wurde auch geprüft, ob die Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere sich gegenüber dem Chinin weniger empfindlich erweisen, als normale Herzen. Es ist bekannt, daß bei Hyperthyreoidismus eine erhöhte Chinintoleranz besteht. Derartige Feststellungen haben Sermensau [9]) und unabhängig davon R. Gaultier [10]) veröffentlicht. Bram [10]) verwertete sogar die erhöhte Chinintoleranz zur diagnostischen Abgrenzung der Frühfälle von Morbus Basedowii. Man hat auch bei dieser Krankheit die Chininmedication zur Bekämpfung der Tachycardie empfohlen. Die mit Chinin angestellten Versuche zeigten indes, daß eine geringere Empfindlichkeit der überlebenden Herzen thyroxinvorbehandelter Meerschweinchen nicht besteht. Es wurde in allen Versuchen Herzlähmung festgestellt, in den Versuchen mit gleichzeitiger Adrenalingabe kam es vor dem Herzstillstand stets zum Kammerflimmern. Die Herzen der thyroxinvorbehandelten Tiere erwiesen sich überdies empfindlicher gegenüber dem Chinin, in dem auch in diesen Versuchen Dosierungen bereits Flimmern erzeugten, die an normalen Herzen ein solches nicht auslösten. An einer bestehenden Chininresistenz bei Thyreotoxikosen ist also das Herz nicht beteiligt.

Es wurde weiterhin versucht, eingetretenes Herzflimmern durch Strophantin und Digitalis therapeutisch zu beeinflussen, doch konnten Erfolge nicht erzielt werden. Am überlebenden Herzen kann nach vorheriger Strophantingabe Adrenalin in sonst unschädlichen Mengen sehr leicht Kammerflimmern erzeugen. Diese Tatsache wurde bereits 1913 von Rothberger und Winterberg [12]) veröffentlicht. In den Versuchen, welche die erwähnten Resultate der Verfasser voll bestätigten, wurde weiter festgestellt, daß die Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere eine beson-

dere Empfindlichkeit zeigten: es kam stets sehr schnell zum Kammerflimmern und Herzstillstand.

Als Vertreter der Digitaliskörper wurde Digipurat geprüft. Es vermochte in keinem Falle das Kammerflimmern zu beheben, auch das Vorhofflimmern läßt sich durch Digipurat nicht beseitigen. Es kam zwar in einzelnen Versuchen zu einer kurzdauernden Dämpfung der Uebererregung, doch wurde sehr bald wieder Flimmern beobachtet, welches dann zum Stillstand führte. Die Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere erwiesen sich auch in den Versuchen mit Digipurat als empfindlichkeitsgesteigert.

Versuche, das Kammerflimmern zu beeinflussen, wurden auch mit Ergotamin und Rubidiumchlorid gemacht. Sangiorgi [13]) hat das Ergotamintartrat bei Morbus Basedowii empfohlen, da es die Tachycardie schnell zum Verschwinden bringt, allerdingst nur vorübergehend. Eine erfolgreiche Beeinflussung konnte in den Versuchen an überlebenden Herzen thyroxinvorbehandelter Meerschweinchen mit diesem Präparat ebenso wenig festgestellt werden, wie bei der Anwendung des Rubidiumchlorids. Mit dem Letzterem war es Roffo und Lopez-Ramirez [14]) geglückt, das Herzflimmern bei Hunden zum Aufhören zu bringen; am flimmernden Meerschweinchenherzen konnte ein solcher Erfolg nie beobachtet werden.

Wie bereits erwähnt, sind auch nach fieberhaften Erkrankungen bei bestehender Thyreotoxikose irgendwelche Coeffizienten vorhanden, welche das Herz zum Flimmern disponieren. Aus der Tachycardie kommt es alsbald zur Extrasystolie und später zum Flimmern. Da der Gedanke nahelag, daß evtl. bei fieberhaften Erkrankungen entstehende Abbaustoffe die Bereitschaft zum Herzflimmern erhöhen könnten, wurde als Vertreter solcher Zerfallgifte das Freund'sche Frühgift am überlebenden Herzen normaler und thyroxinvorbehandelter Tiere geprüft. An normalen Herzen macht Frühgift, in geringer Menge gegeben, lediglich Arythmie. Erhöht man aber die Concentration um ein Weniges, so kommt es zu extrasystolischen Perioden und gleichzeitig wird die Ventrikelhubhöhe stark herabgesetzt. Sehr oft tritt dann ein secundenlang währender Kammerstillstand ein. Diese Erscheinungen können durch Adrenalin nur vorübergehend gebessert werden; sobald die Adrenalinwirkung abgeklungen ist, tritt Kammerflimmern ein, dem Herzstillstand folgt. Die Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere zeigten sich auch gegenüber dem Frühgift als empfindlicher; im Uebrigen waren die Wirkungserscheinungen die gleichen wie in den Versuchen an normalen Herzen.

In allen Versuchen war der Durchfluß der Coronaria bestimmt worden, um festzustellen, ob beim Herzflimmern etwa gesetzmäßige Funktionsänderungen im Coronarkreislauf eintreten. Es war dieses indes nicht der Fall: die Coronardurchströmung verhielt sich in den einzelnen Versuchen sehr verschieden. Häufig konnte eine inverse Adrenalinwirkung auf die

Coronaria festgestellt werden. Bekanntlich wirkt Adrenalin auf die Coronaria erweiternd. In vielen Versuchen wurde nun beobachtet, daß nach Adrenalingabe während des Ueberganges des Herzens in den Flimmerzustand die Coronardurchströmung verringert wurde. Dieses Verhalten wurde besonders häufig bei den Herzen thyroxinvorbehandelter Tiere festgestellt. Mit regelmäßiger Sicherheit trat die inverse Coronarverengerung des Adrenalins nach Frühgiftgaben ein.

Zusammenfassung.

Durch die vorstehenden Untersuchungen wurde gezeigt, daß die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Thyroxin eine Erhöhung der Empfindlichkeit des Herzens gegen Gifte bewirkt. Besonders wurde die Adrenalinempfindlichkeit des Herzens gesteigert. Aber auch gegenüber dem Chloralhydrat, dem Novocain, dem Percain und Chinin, dem Freund'schen Frühgift, sowie gegenüber dem Strophantin und dem Digipurat erwies sich die Vorbehandlung der Tiere mit Thyroxin als ein zu größerer Giftempfindlichkeit des Herzens disponierender Coeffizient.

Literatur.

1. Fleischmann: Erregbarkeit der Herznerven bei kropfigen und schilddrüsenlosen Tieren. (28. Kongreß f. inn. Mediz. Wiesbaden, April 1911 / ref. Centralbl. f. Herz- und Gefäßkrankheiten III (1911) 197.)
2. Kocher: Arch. f. klin. Chir. Bd. 92 (1910).
3. Hamburger, Priest & Howard: Arch. intern. Med. 43, Heftl. (Sond.-Druck).
4. Munk: Zur Physiologie des Interrenalsystems. Charitéannalen 37 (1913) 46.
5. Laroche, Guy: Variationen der Cholesterinhämie bei Thyreotoxikosen (Preß. Med. 1929, Nr. 17; Sond.-Druck).
6. Knoll: Sitzungsberichte d. Wiener Akademie d. Wissensch. 78 (1878).
7. Mac William: Das Kammerflimmern beim Chloroformtier. (Journ. of Physiol. 1887, zitiert nach 8).
8. Hering: Münch. med. Woch. 1912, Nr. 14 und 15.
9. Sermensau: Klin.-therap. Woch. 1912/1124.
10. Gaultier, R.: Journ. de médecine interne 1914 (18) 91.
11. Bram, Isr.: Arch. of Internal Medicine, Chicago 42/53.
12. Rothberger & Winterberg: Pflügers Arch. 150 (1913) 217.
13. Sangiorgi: Policlinico, sez. prat. 36 (Nr. 22) / Sond.-Druck.
14. Roffo y Lopez-Ramirez: Jour. de Physiol. et de Pathol. général. 24 (1926) 519.
15. Zipf: Arch. exp. Phatol. & Pharm. 149/50 (1930) 70.

Lebenslauf.

Ich, Josef Emil Schulte, wurde am 11. Juli 1896 zu Münster i. W. geboren. Nach realgymnasialer Vorbildung studierte ich an den Universitäten Münster, Würzburg und Erlangen Chemie und Medizin, und war nach Ablegung meiner Chemiker-Examina und Promotion zunächst in verschiedenen wissenschaftlichen und industriellen Laboratorien tätig. 1922 ging ich nach Columbien, woselbst ich nach Ablegung der staatlichen Examina und Promotion die Permiso legal als Arzt erwarb. Nach mehrjähriger Tätigkeit als Tropenarzt wurde ich durch Krankheit gezwungen, in die Heimat zurückzukehren. Seit dem Winter-Semester 1928 studierte ich an den Universitäten Heidelberg und Münster erneut Medizin, um das deutsche Staatsexamen abzulegen.